

Diplomarbeit

*Insulinpumpentherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus-
Ergebnisse einer Studie und einer ambulanten
Fragebogenerhebung*

eingereicht von

Sebastian Becvar

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Julia Mader, Universitätsklinik für
Innere Medizin Graz, Medizinische Universität Graz

Dr.med.univ. Felix Aberer, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz,
Medizinische Universität Graz

Graz, am 01.09.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.09.2016

Sebastian Becvar eh

Danksagung

Ein großer Dank geht an das gesamte Team der Diabetes-Ambulanz des LKH Graz. Besonders zu erwähnen sind Tina Pöttler, Silvia Leitgeb, Felix Aberer und Julia Mader, ohne deren Hilfe und fachlichen Wissen die Erstellung dieser Diplomarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank geht an meine Familie und Freunde, auf die ich mich immer verlassen kann.

Zusammenfassung der Diplomarbeit

Hintergrund

Typ 2 Diabetes mellitus ist die am häufigsten auftretende Form des Diabetes mellitus. Die WHO schätzt, dass allein im Jahr 2014 9% aller über 18 Jährigen an Diabetes erkrankt waren.

Bei Erstmanifestation oder bei Ausschöpfen aller Therapievarianten, muss eine Insulintherapie zur Normalisierung des Blutzuckerspiegels etabliert werden. Vorgefertigte Insulinpens sind in den Industrieländern die populärste und am weitesten verbreitete Applikationsform. Dennoch zeigen Studien, dass viele Patienten aus Schamgefühl oder Einschränkung im Alltag, Insulininjektionen auslassen. Außerdem sind für einige Patienten die aktuell etablierten Therapiemethoden zu anspruchsvoll um eine adäquate Compliance zu erzielen. Aus diesen Gründen werden die individuellen Therapieziele oftmals nicht erreicht. Eine Insulinpumpe könnte dieser Problematik Abhilfe verschaffen.

Die Therapie mit einer Insulinpumpe wird jedoch nur in den wenigsten Ländern vom Versicherungsträger bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus erstattet, da es nur sehr wenige randomisierte kontrollierte Studien gibt, die die Sicherheit und Effektivität dieser Therapieform belegen. Dennoch haben Studien in den letzten Jahren gezeigt, dass eine Insulinpumpe bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus den HbA1c-Wert signifikant senken, das Risiko des Auftretens von Hypoglykämien reduzieren und vor allem auch zu einer großen Patientenzufriedenheit beitragen kann.

Das Ziel des Insulinabgabegeräts PAQ[®] ist es, eine sichere, verlässliche und einfach zu bedienende Alternative zu herkömmlichen Insulinpumpen anzubieten.

Die zusätzlich durchgeführte Fragebogenerhebung zielte darauf ab, die Erwartungen und Anforderungen der PatientInnen an eine Diabetestherapie, insbesondere an eine Insulinpumpentherapie, besser einschätzen zu können.

Methoden

Diese prospektive offene, monozentrische, unkontrollierte Studie, die die Effizienz und Sicherheit von PAQ[®] untersuchte, wurde an 15 PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus, die ihre HbA1c-Zielwerte (HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$) unter Basal-Bolus-

Insulintherapie nicht erreichten, durchgeführt. Diese PatientInnen erhielten eine Insulintherapie mittels PAQ[®] über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Die ambulante monozentrische Fragebogenerhebung wurde im Zeitraum von 06/2015 bis 05/2016 an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Das Kollektiv umfasste 50 PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus unter bestehender Insulintherapie sowie 50 PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika (Tabletten) und/oder durch diätetische Maßnahmen behandelt wurden. Unter Angabe von Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildungsstand, Diabetesdauer und letztem HbA1c-Wert wurden die PatientInnen gebeten, einen Fragebogen zum Thema Insulinpumpentherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus auszufüllen.

Ergebnisse

Nach 12 Wochen konnte der HbA1c-Wert unter Insulintherapie mittels PAQ[®] signifikant gesenkt werden. Die Umstellung von der Therapie mit multiplen täglichen Insulininjektionen auf die Therapie mittels PAQ[®] stellte sich unproblematisch dar.

Das Ergebnis der Fragebogenerhebung zeigte, dass besonders für Patienten ohne Insulintherapie, eine Insulinpumpentherapie als attraktive Therapieoption empfunden wird.

Abstract

Background

Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) is the most frequently occurring type of diabetes. According to the World Health Organization 9% of adults worldwide suffered from T2DM in 2014.

At the onset of diabetes, or at a stage where no other therapy is no longer an option, insulin treatment may be required. Insulin pens are simple to use and are as such the most commonly used device for insulin delivery by patients. However, studies have shown that many patients skip their injections in public due to a feeling of shame. In addition, many patients regularly do not meet their target glycemic levels due to the complexity of some therapy regimes. Insulin pumps, commonly known as continuous subcutaneous insulin infusions (CSII), may be a more convenient option for these patients. Unfortunately, the lack of data concerning the safety and efficacy of insulin pumps for the treatment of T2DM has led to only a few national health authorities allowing for reimbursement. Nevertheless, more recent studies have shown significant evidence for the reduction of HbA1c levels under CSII therapy – furthermore, hypoglycemic events were rare and patients under CSII felt more comfortable.

For patients with chronic diseases, such as diabetes, it is especially important to offer new therapy options, in addition to providing support and motivation. The aim of the insulin delivery device PAQ[®] is to offer a reliable, convenient and simple-to-use alternative to conventional insulin pumps.

An investigation into the efficacy and safety of the insulin delivery device PAQ[®] is presented here in the form of a prospective open, single-center and uncontrolled study. A questionnaire assessing the expectations and requirements of patients to a diabetes therapy, in particular to an insulin pump therapy, is also presented.

Methods

This prospective open, single-center, uncontrolled study examined the efficacy and safety of the insulin delivery device PAQ[®]. Fifteen type 2 diabetes patients, who did not reach their HbA1c target values ($\geq 7.0\%$ and $\leq 11.0\%$ HbA1c) under basal-bolus therapy received continuous subcutaneous insulin infusion via PAQ[®] for twelve weeks.

In addition, a monocentric questionnaire survey was conducted during the period from June 2015 to May 2016 at the Division of Endocrinology and Diabetology at the Medical University of Graz. The examined group included fifty patients with existing insulin therapy and fifty patients who received treatment with oral antidiabetic agents (tablets) and/or were treated by dietary measures. A questionnaire on insulin pump therapy for type 2 diabetes was provided that includes patients' age, gender, ethnicity, education level, history of diabetes and measured HbA1c levels.

Results

A twelve week insulin therapy via PAQ[®] was found to significantly reduce HbA1c values. Furthermore, a therapy conversion from multiple daily insulin injections to a PAQ[®] therapy was found to be unproblematic.

Results of the questionnaire survey indicate that, especially for those patients without insulin therapy, an insulin pump therapy may be an attractive therapeutic option.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	3
ZUSAMMENFASSUNG DER DIPLOMARBEIT	4
HINTERGRUND	4
METHODEN	4
ERGEBNISSE	5
ABSTRACT	6
BACKGROUND	6
METHODS	7
RESULTS	7
1. DIABETES MELLITUS	12
1.1 DEFINITION	12
1.2 EINTEILUNG	12
2. TYP 1 DIABETES MELLITUS	15
2.1 EPIDEMIOLOGIE	15
2.2 PATHOGENESE	15
2.3 DIAGNOSE UND THERAPIE DES TYP 1 DIABETES MELLITUS	16
3. TYP 2 DIABETES MELLITUS	18
3.1 EPIDEMIOLOGIE	18
3.2 PATHOPHYSIOLOGIE	19
3.2.1. INSULINRESISTENZ	19
3.2.2. GESTÖRTE INSULINSEKRETION	20
3.2.3. FEHLENDE GLUKAGONSUPPRESSION	21
3.3 RISIKO- UND MANIFESTATIONSFAKTOREN	21
3.4 SYMPTOME	22
3.5 DIAGNOSTIK DES TYP 2 DIABETES MELLITUS	23
4. HBA1C	24
5. PLASMAGLUKOSE	26
6. ORALER GLUKOSETOLERANZ-TEST (OGTT)	27
7. SPÄTFOLGEN DES DIABETES MELLITUS	28

7.1 MAKROVASKULÄRE KOMPLIKATIONEN	28
7.1.1 HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN	28
7.2 MIKROVASKULÄRE KOMPLIKATIONEN	30
7.2.1 DIABETISCHE NEPHROPATHIE	30
7.2.2 DIABETISCHE RETINOPATHIE	30
7.2.3 DIABETISCHE NEUROPATHIE	31
7.3 DIABETISCHES FUßSYNDROM	31
8. THERAPIE DES TYP 2 DIABETES MELLITUS	33
<hr/>	
8.1 ERNÄHRUNG BEI TYP 2 DIABETES MELLITUS	34
8.2 ORALE ANTIDIABETIKA (OAD)	35
8.2.1 METFORMIN	35
8.2.2 ALPHA-GLUKOSIDASE-HEMMER	36
8.2.3 GLITAZONE	36
8.2.4 SGLT2-INHIBITOREN	37
8.2.5 SULFONYLHARNSTOFFE	38
8.2.6 DIPEPTIDYL-PEPTIDASE-4-INHIBITOREN (DPP-4-INHIBITOREN, GLIPTINE)	40
8.2.7 GLP1-ANALOGA	40
8.3 INSULINTHERAPIE DES TYP 2 DIABETES MELLITUS	42
8.3.1 INSULIN	42
8.3.2 INSULINARTEN	43
8.3.2 THERAPIESTRATEGIEN	45
8.3.3 INSULINAPPLIKATION	47
8.3.4 THERAPIEADHÄRENZ	49
9. DIE INSULINPUMPE	50
<hr/>	
9.1 GESCHICHTE	50
9.2 FUNKTIONEN DER INSULINPUMPE	51
9.3 PATCHPUMPEN	56
9.3 POTENTIELLE GEFAHREN DER INSULINPUMPENTHERAPIE	56
9.4 INDIKATIONEN ZUR INSULINPUMPENTHERAPIE	57
9.4 HBA1C-REDUKTION UNTER INSULINPUMPENTHERAPIE	57
9.5 HYPOGLYKÄMIE UNTER INSULINPUMPENTHERAPIE	59
9.6 LEBENSQUALITÄT UND PSYCHOSOZIALE FAKTOREN	59
9.10 BARRIEREN DER INSULINPUMPENTHERAPIE	60
10.PAQ®	61
<hr/>	
10.1 BESTANDTEILE	61

10.1.1 INSULINRESERVOIR	61
6.2.2 FÜLLHILFE	62
6.2.3 DIE MELDEEINHEIT	62
6.2.4 SETZHILFE	62
6.3 FUNKTIONSWEISE	63
<u>7. EINE PROSPEKTIVE, MONOZENTRISCHEN STUDIE ZUR BEWERTUNG DER EFFEKTIVITÄT, SICHERHEIT UND DES PATIENTINNEN DOKUMENTIERTEN OUTCOMES DER INSULINABGABE DURCH PAQ® BEI PATIENTINNEN MIT TYP 2 DIABETES MELLITUS</u>	66
7.1 PRIMÄRZIEL DER STUDIE	66
7.2 SEKUNDÄRZIELE DER STUDIE	66
7.3 STUDIENDESIGN	67
7.3.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	69
7.3.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	69
7.4 STATISTISCHE METHODEN UND ANALYSE	70
7.5 RESULTATE	70
7.5.1 BASELINE CHARAKTERISTIKA	71
7.3 HbA1C-REDUKTION	73
7.5.2 UMSTELLUNG AUF PAQ®	74
7.4 NÜCHTERNBLUTZUCKERWERTE	76
7.5 BLUTZUCKERTAGESPROFIL	77
7.6 INSULINTAGESDOSIS	78
7.7 PATIENTINNENBEZOGENE ERGEBNISSE	79
7.8 SICHERHEIT	80
7.8.1 ADVERSE EVENTS	80
7.8.2 HYPOGLYKÄMIEN	80
7.8.3 FEHLFUNKTIONEN	80
7.9 DISKUSSION	82
7.10 ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE	83
<u>8. MEINUNG VON PATIENTINNEN MIT TYP 2 DIABETES MELLITUS ZUM THEMA INSULINPUMPEN - EINE AMBULANTE FRAGENBOGENERHEBUNG</u>	84
8.2 STUDIENDESIGN	84
8.2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	85
8.2.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	85
8.3 PRIMÄRZIEL	85
8.4 STATISTISCHE METHODEN	86

8.5 RESULTATE	87
8.5.1 PATIENTINNENCHARAKTERISTIKA	87
8.5.2 FRAGENAUSWERTUNG/ERGEBNISSE	89
8.6 DISKUSSION	99
8.6.1 VORWISSEN	99
8.6.2 ERWARTUNGEN UND ANFORDERUNGEN	99
8.6.3 BARRIEREN DER INSULINTHERAPIE	100
8.6.4 THERAPIEMOTIVATION	101
8.7 ZUSAMMENFASSUNG DER FRAGEBOGENERHEBUNG	102
8.8 PERSÖNLICHE ERFAHRUNG UND EINSCHÄTZUNG	103
12. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	105
<hr/>	
13. TABELLENVERZEICHNIS	106
<hr/>	
14. LITERATUR	107
<hr/>	
15. APPENDIX	118
<hr/>	

1. Diabetes mellitus

1.1 Definition

Unter dem Begriff Diabetes mellitus versteht man eine Gruppe von Erkrankungen des Stoffwechsels, die mit einer pathologischen Erhöhung des Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie) einhergehen. Die Ursache liegt in einer Störung der Sekretion und/oder der Wirkung des lebensnotwendigen Hormons Insulin. Chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel gehen mit Langzeitschäden, die vor allem das Herz-Kreislaufsystem, Nerven, Augen und Nieren betreffen können, einher (1).

Viele, teilweise noch unzureichend erforschte, pathologische Prozesse sind an der Entwicklung des Diabetes mellitus beteiligt. Diese können durch die autoimmunbedingte Destruktion der pankreatischen insulinproduzierenden β -Zellen, mit der Folge eines absoluten Insulinmangels bedingt sein, oder sind mit dem Zustand eines herabgesetzten Ansprechens von Zellen auf die Insulinwirkung (Insulinresistenz) vergesellschaftet (2).

1.2 Einteilung

Die Mehrheit der PatientInnen mit Diabetes mellitus lassen sich ätiologisch in zwei große Gruppen unterteilen (3):

- Der Typ 1 Diabetes mellitus, umfasst alle Krankheitsbilder, die mit einer autoimmunen oder idiopathischen Destruktion der insulinbildenden Zellen des Pankreas einhergehen und einen absoluten Insulinmangel zur Folge haben. Die Erstmanifestation des Typ 1 Diabetes mellitus findet meist im Kindes- oder Jugendalter statt. Bei diesen PatientInnen können Autoantikörper im Blut nachgewiesen werden, die sich gegen die β -Zellen des Pankreas richten. Diese Autoimmunreaktion führt im Verlauf zu einer Zerstörung aller insulinproduzierenden Zellen und somit zu einem absoluten Insulinmangel. PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus sind lebenslänglich auf die exogene Zufuhr von Insulin angewiesen (4).

- Der Typ 2 Diabetes mellitus beschreibt die häufigste Form des Diabetes mellitus, der aus einem Defekt der Insulinsekretion oder einer Insulinresistenz, aber sehr oft aus einer Kombination beider, resultiert. Meistens tritt er im Zuge eines metabolischen Syndroms auf (3).

Weitere Diabetesformen sind:

- Ein Diabetes mellitus, der in der Schwangerschaft auftritt, wird als Gestationsdiabetes bezeichnet (3). Da ein nicht erkannter oder insuffizient eingestellter Schwangerschaftsdiabetes sowohl den Schwangerschafts- als auch den Geburtsverlauf und damit die Gesundheit des Fötus negativ beeinflussen kann, sollte bei jeder schwangeren Patientin zwischen der 24. und 28. Woche, ein Screening auf Gestationsdiabetes durchgeführt werden. Bei 50% der Patientinnen mit Gestationsdiabetes manifestiert sich zwischen 22 und 28 Jahren nach der Schwangerschaft ein Typ 2 Diabetes mellitus (5).
- Verschiedene seltenere Formen des Diabetes mellitus, die durch Infektionen, Medikamente (Cortison), Endokrinopathien (zum Beispiel Cushing-Syndrom), Pankreaserkrankungen (Pankreatitis, Pankreas malignom) und genetische Defekte bedingt sind (2,3,6).

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Einteilung des Diabetes mellitus.

- 1) **Typ 1 Diabetes mellitus** (Zerstörung der β -Zellen, die zu absolutem Insulinmangel führt)
 - Idiopathisch
 - Autoimmun

- 2) **Typ 2 Diabetes mellitus** (kann von einer Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einer vorwiegenden Sekretionsstörung mit Insulinresistenz reichen)

- 3) **Typ 3** (andere Formen)
 - a. Genetische Defekte der B-Zell Funktion
 - i) MODY (maturity onset diabetes of the young) 3
 - ii) MODY 1
 - iii) MODY 2
 - iv) Andere seltene Formen von MODY (4, 6, 7)
 - b. Genetische Defekte der Insulinwirkung
 - c. Erkrankungen des exokrinen Pankreas
 - d. Endokrinopathien
 - e. Medikamentös oder toxisch induzierter Diabetes mellitus
 - f. Infektionen
 - g. Seltene immun bedingte Formen
 - h. Im Rahmen anderer genetischer Erkrankungen (zum Beispiel Down Syndrom)

- 4) **Gestationsdiabetes**

Tabelle 1: Einteilung des Diabetes mellitus (2)

2. Typ 1 Diabetes mellitus

2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes mellitus ist weltweit sehr unterschiedlich. So reicht sie, bei unter 14-Jährigen, von 0,1/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr in China und Venezuela bis zu 36,8/100.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Sardinien und 36,5/100.000 in Finnland (7).

Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes mellitus scheint in fast allen Populationen weltweit zuzunehmen und die größte Zunahme verzeichnen Populationen, die bisher eher eine kleinere Inzidenz aufwiesen (8).

Nach Schätzungen ist das Risiko für Kinder, an Typ 1 Diabetes mellitus zu erkranken, in Europa am höchsten. 2011 waren europaweit knapp 116.100 Kinder von Typ 1 Diabetes mellitus betroffen. Die Inzidenz betrug in jenem Jahr rund 17,9/100.000 Neuerkrankungsfälle bei Kindern <15 Jahre in Europa. In Österreich lag im Jahr 2007 die Inzidenz bei den 0-14 Jährigen bei rund 18/100.000 Neuerkrankungen (9).

2.2 Pathogenese

Im Vordergrund steht die progrediente autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas, die eine lebenslange Abhängigkeit von exogenem Insulin erfordert (4,10).

Der Typ 1 Diabetes mellitus manifestiert sich bevorzugt in den jüngeren Lebensjahren, kann jedoch auch im fortgeschrittenen Lebensalter, als sogenannter „late autoimmunity diabetes of the adult“ (LADA), auftreten. Er präsentiert sich mit plötzlich auftretenden Beschwerden und Symptomen, wie Polyurie, Polydipsie und ungewolltem Gewichtsverlust. Eine schwerwiegende Form der Erstmanifestation ist die ketoazidotische Stoffwechsellage (Ketoazidose). Bei 15-25% tritt sie als Erstmanifestationssymptom des Typ 1 Diabetes mellitus auf (10).

Im Rahmen einer diabetischen Ketoazidose kommt es aufgrund der Übersäuerung des Organismus zu schweren metabolischen Komplikationen, die lebensbedrohlich sein können.

Beim Typ 1 Diabetes mellitus können folgende Antikörper nachgewiesen werden (10):

- Inselzellantikörper (ICA), in 60-90% der Fälle nachweisbar.
- Insulinautoantikörper (IAA), kommen bis zu 90% vor.
- Glutamat-Decarboxylase-Autoantikörper (GAD65A) bei 65-90%.
- Tyrosinphosphatase-Autoantikörper (IA-2a), bei 65-90%.
- Zink-Transporter-8-Autoantikörper (ZnT8)

Bei einem Nachweis von zwei oder mehr Antikörper-Typen kommt es bei Kindern in über 70% der Fälle in den nächsten 10 Jahren zu der Entwicklung eines Typ 1 Diabetes mellitus. Als auslösende Risikofaktoren konnten genetische Faktoren, Virusinfektionen (vor allem persistierende Enteroviren-Infektionen), der zu frühe Konsum von Kuhmilch, das zu frühe Abstillen, Übergewicht, Vitamin D Mangel und sozioökonomische Faktoren identifiziert werden (11).

2.3 Diagnose und Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus

Am Krankheitsbeginn steht, vor allem bei Kindern und Jugendlichen das akute Auftreten von Polyurie, Polydipsie und Ketonämie (4).

Der Beginn des Typ 1 Diabetes mellitus bei Erwachsenen (latent autoimmune diabetes of adult onset = LADA) ist eher schleichend. Der LADA ist klinisch nicht vom Typ 2 Diabetes mellitus zu unterscheiden und lässt sich nur durch eine Bestimmung der Antikörper, vor allem GAD-AK, diagnostizieren (12).

Neben dem Nachweis der verschiedenen Autoantikörper dient auch die Bestimmung des C-Peptids zur Unterscheidung zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus. Das C-Peptid (Connecting Peptide) ist ein Spaltprodukt des Proinsulins und wird in gleichen Mengen wie Insulin sezerniert. Es ist zuständig für die richtige Faltung und Formation des Insulins und seiner Disulfidbrücken. Das C-Peptid dient als Biomarker für die Aktivität der β -Zellen und ist bei PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus, im Gegensatz zu PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus, üblicherweise erniedrigt (13).

PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus sind ab dem Zeitpunkt des Auftretens von Hyperglykämien an eine lebenslange exogene Zufuhr von Insulin angewiesen. Der

individuelle Insulinbedarf orientiert sich an der physiologischen Insulinsekretion und ist von der jeweiligen Insulinempfindlichkeit der Person abhängig. Unter Berücksichtigung der Restfunktion der β -Zellen, beziehungsweise der Ausprägung der metabolischen Entgleisung, muss der tägliche Insulinbedarf individuell kontinuierlich angepasst werden (10).

Das primäre Ziel der Therapie des Typ 1 Diabetes mellitus besteht darin, eine diabetesbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität so gut wie möglich zu verhindern, sowie die Blutzuckereinstellung so engmaschig zu verfolgen, dass diabetesassoziierte Spätkomplikationen (siehe Kapitel 3.6) vermieden werden können. Die wichtigsten Faktoren zur Erreichung dieses Ziels sind eine adäquate Substitution des fehlenden Insulins, sowie die Reduktion von Nebenwirkungen und der psychischen Belastung der Patientin/des Patienten unter der Insulintherapie (10).

3. Typ 2 Diabetes mellitus

3.1 Epidemiologie

Der Typ 2 Diabetes mellitus ist mit 90-95% der Fälle, die am häufigsten vorkommende Diabetesform (14).

In den letzten 20 Jahren stieg die Anzahl der Neuerkrankten weltweit rasant an (15). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass im Jahr 2014 9% aller Erwachsenen über 18 Jahren an Typ 2 Diabetes mellitus erkrankt waren (16).

Bis zum Jahr 2025 wird in entwickelten Ländern die Anzahl der PatientInnen mit Diabetes mellitus um 42% (von 51 auf 72 Millionen Erkrankten) ansteigen. In Entwicklungsländern wird ein Anstieg von 170% (von 84 auf 228 Millionen) erwartet (17).

In Europa liegt die Prävalenz bei PatientInnen <60 Jahre bei unter 10% und zwischen 10 und 20% ab einem Alter von 60-79 Jahren (3).

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Diabetesprävalenz nach Alter in Österreich.

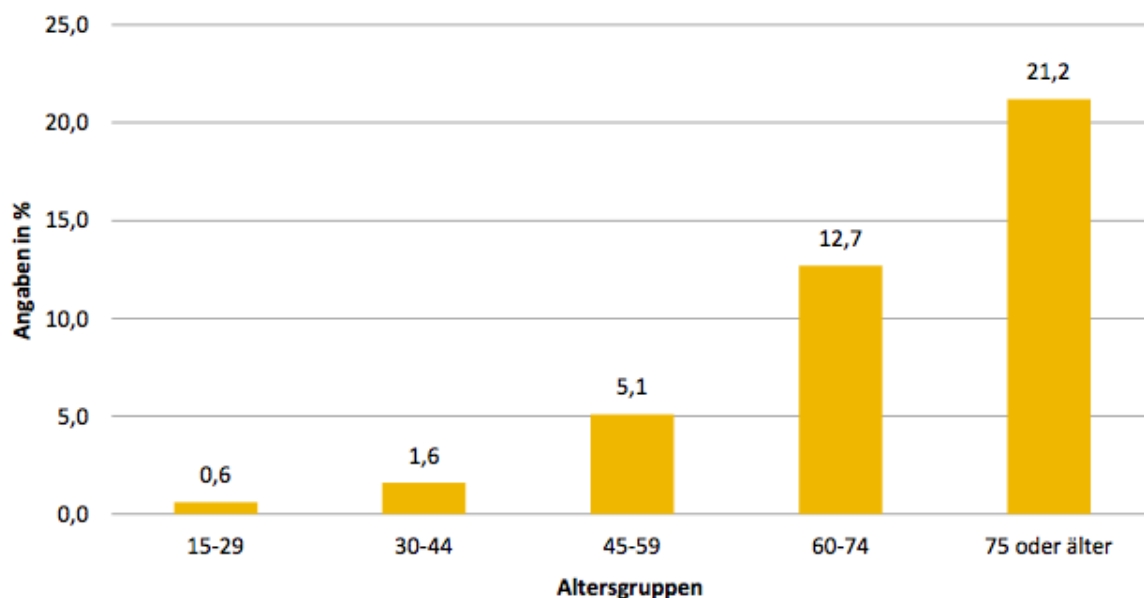


Abbildung 1: Diabetesprävalenz in Österreich: Österreichische Gesundheitsbefragung 2006/2007; Darstellung: GÖG/ÖBIG (9).

Obwohl die Diagnose Typ 2 Diabetes mellitus oft erst im Erwachsenenalter gestellt wird, sind die Zahlen der Neuerkrankungen im Jugend- und Kindesalter steigend (3). Die Ergebnisse epidemiologischer Studien zeigten, dass die Inzidenz des Typ 2 Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen von 1-51/1,000 reichen kann. Die Inzidenzrate hängt sehr stark von der Ethnizität der untersuchten Populationen ab. Die höchste Rate an Neuerkrankungen weisen 15-19-jährige nordamerikanische Pima-Indianer, mit einer geschätzten Prävalenz von 51/1,000, auf (18).

Die Gesamtprävalenz in Österreich lag im Jahre 2011 laut dem österreichischen Diabetesbericht bei 8 bis 9 Prozent. Demnach waren in diesem Jahr rund 500.000 bis 600.000 Menschen an Typ 2 Diabetes mellitus erkrankt (9). Hauptursache für die steigende Inzidenz ist die gleichzeitig steigende Inzidenz an Übergewicht in der Gesamtbevölkerung, sowie bei Kindern und Jugendlichen (18). Zusätzlich spielt auch die steigende Anzahl an genetischen Merkmalsträgern eine maßgebliche Rolle.

3.2 Pathophysiologie

Für die Entstehung eines Typ 2 Diabetes mellitus sind 3 pathophysiologische Mechanismen verantwortlich.

3.2.1. Insulinresistenz

Von Insulinresistenz spricht man, wenn insulinsensitives Gewebe (zum Beispiel Skelettmuskel und Fettgewebe) nicht mehr adäquat auf Insulin anspricht. Die Resistenz hat eine reflektorische Überproduktion von Insulin (Hyperinsulinämie) zur Folge um die periphere Glukoseverwertung zu stimulieren und die hepatische Glukoneogenese zu unterdrücken. Gleichzeitig verursachen konstant hohe Insulinspiegel, vor allem in Anwesenheit von Fettsäuren, ebenfalls eine Insulinresistenz (19,20).

Viszerale Adipozyten (Fettzellen) sprechen vermindert auf Insulin an und folglich wird die Lipolyse nicht ausreichend gehemmt. Freie Fettsäuren gelangen in den Portalkreislauf und können eine Insulinresistenz, vor allem durch Steigerung der

Glukoneogenese in der Leber und Minderung der Glykogensynthese in Skelettmuskeln, induzieren (21).

Es entsteht ein Teufelskreis, durch den die hyperglykämische Stoffwechsellage aufrecht erhalten wird (22).

In der frühen Phase der Insulinresistenz produzieren die β -Zellen des Pankreas vermehrt Insulin, um eine Normoglykämie zu erreichen. Nach Jahren der Erkrankung können die konstant hohen Insulinspiegel, aufgrund einer Erschöpfung der pankreatischen Insulinproduktion, nicht mehr aufrecht erhalten werden und es kommt zum Auftreten eines Insulinmangels (20). Spätestens ab diesem Zeitpunkt sind auch diese PatientInnen auf eine exogene Insulinzufuhr angewiesen.

3.2.2. Gestörte Insulinsekretion

Die postprandiale Insulinausschüttung verläuft physiologisch biphasisch. Der erste Insulinpeak tritt sofort nach Nahrungsaufnahme auf und dauert etwa 1-3 Minuten an, bis das Insulin wieder auf ein basales Level abfällt. In dieser Phase werden vor allem gespeicherte Insulinmoleküle aus den reifen Vesikeln der β -Zelle ausgeschüttet. Die zweite, langsamere Welle der Sekretion hält solange an, bis eine Normoglykämie erreicht ist. Für diese Phase ist in erster Linie neu gebildetes Insulin verantwortlich (14).

Der relative Insulinmangel bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus macht sich dadurch bemerkbar, dass die frühe Insulinsekretion, die auch eine Schlüsselrolle in der endogenen Glukoseproduktion spielt, nach einem entsprechenden Reiz (Nahrungsaufnahme), verspätet und abgeschwächt eintritt (3). Die zweigipfelige Insulinausschüttung bleibt aus (siehe Abbildung 2). Die Folge ist primär eine Erhöhung des postprandialen Blutglukosespiegels.

Der basale Insulinspiegel des Blutes und jener in der späten Phase eines Sekretionsreizes, sind hingegen meist noch normal oder können auch erhöht sein (1,14).

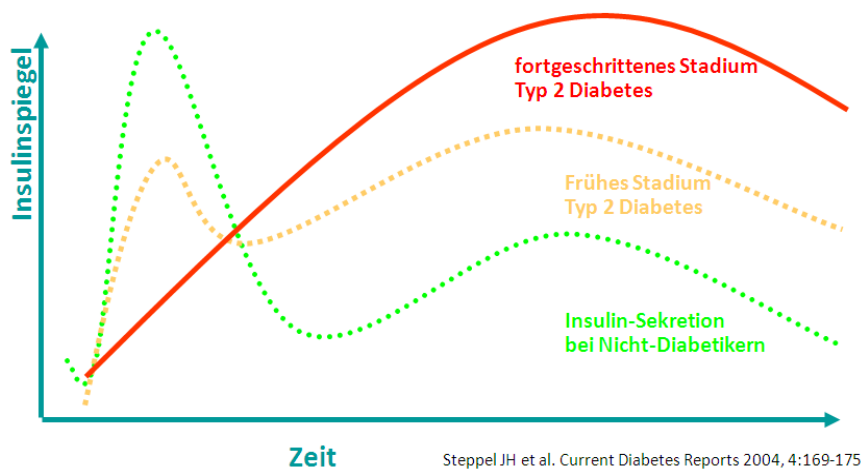


Abbildung 2: Physiologische und pathologische Insulinsekretion (23)

3.2.3. Fehlende Glukagonsuppression

Glukagon wird in den α -Zellen des Pankreas gebildet und wird hauptsächlich zur Vermeidung von Hypoglykämien im fastenden Zustand ausgeschüttet. Glukagon aktiviert die Glukoneogenese und Glykogenolyse und erhöht so den Blutzuckerspiegel. Beim Typ 2 Diabetes mellitus zeigen, neben den β -Zellen, auch die α -Zellen eine Abweichung in ihrer Funktion. PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus zeigen durch eine mangelnde Suppression und/oder einer erhöhten Sekretion des Glukagons, eine abnormale Reizantwort der α -Zellen gegenüber der Hyperglykämie. Der Zustand inadäquat erhöhter Glukagonwerte trägt zur Aufrechterhaltung der Hyperglykämie und des gestörten Glukosestoffwechsels bei (24).

3.3 Risiko- und Manifestationsfaktoren

Viele Manifestations- und Risikofaktoren, die sich als *metabolisches Syndrom* zusammenfassen lassen, begünstigen das Entstehen eines Typ 2 Diabetes mellitus(1).

Eine stammbetonte Adipositas (in Europa: Bauchumfang bei Männern >94 cm und Bauchumfang bei Frauen >80 cm) ist die Grundvoraussetzung, um ein

metabolisches Syndrom diagnostizieren zu können. Zusätzlich müssen noch mindestens zwei der folgenden Merkmale zutreffen (25):

- erhöhte Triglyzeridwerte ab 150 mg/dl oder eine bereits bestehende Behandlung zur Senkung der Triglyzeride.
- vermindertes HDL-Cholesterin (Männer <40 mg/dl und Frauen <50 mg/dl) oder eine bereits eingeleitete Therapie um das HDL-Cholesterin anzuheben.
- arterielle Hypertonie (systolisch >130 mmHg oder diastolisch >85 mmHg) oder eine bestehende Therapie eines zuvor diagnostizierten Bluthochdrucks.
- erhöhte Plasmaglukose: nüchtern >100 mg/dl oder ein bereits diagnostizierter Typ 2 Diabetes mellitus.

Weitere Risikofaktoren sind (26):

- ein fortgeschrittenes Lebensalter.
- eine familiäre Belastung.
- Lebensstilfaktoren wie Nikotin, Bewegungskarenz, fettreiche und ballaststoffarme Ernährung.

Nach heutiger Erkenntnis beruht die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus zudem auf einer genetischen Prädisposition, die noch nicht restlos geklärt ist. Die meisten Gene, die identifiziert wurden, sind für die Insulinsekretion verantwortlich und nicht für die Insulinresistenz (3).

3.4 Symptome

Der Typ 2 Diabetes mellitus bleibt zumeist für viele Jahre latent und somit undiagnostiziert, da durch die kompensatorische Mehrausschüttung von Insulin (Hyperinsulinämie), die Blutglukosewerte noch im Normbereich gehalten werden können. Zudem sind moderat erhöhte Blutzuckerwerte für den Patienten/die Patientin nicht spürbar, ein Faktor, der die Diagnosestellung wiederum oft für lange Zeit verzögern kann (2,3).

Zu den klassischen Symptomen wie rascher Ermüdbarkeit, Schwäche und Polyurie/Polydipsie kommt es erst, wenn die Plasmaglukosewerte im Tagesverlauf im Schnitt über 250 mg/dl liegen (1).

3.5 Diagnostik des Typ 2 Diabetes mellitus

Eine ausführliche Anamnese ist die Grundlage für die Diagnostik eines Diabetes mellitus. Adipositas, Polyurie, Polydipsie, Hypertonie, Müdigkeit, Schwäche und eine positive Familienanamnese können Hinweise auf einen Typ 2 Diabetes mellitus geben (1).

Da bei Typ 2 Diabetes mellitus die Symptome erst verspätet auftreten, empfiehlt es sich bei PatientInnen mit einem Body Mass Index von über 25 kg/m² und mit einem oder mehreren Risikofaktoren, eine Diabetes-Abklärung durchzuführen. Bei PatientInnen ohne Risikofaktoren sollte man ab einem Alter von 45 Jahren regelmäßig den Nüchternblutzucker kontrollieren lassen, da das Alter ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus ist (27).

Diagnostische Mittel der Wahl sind die Bestimmung des HbA1c (Erklärung siehe Kapitel 4), der Nüchternplasmaglukose und die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) (27).

Die Kriterien für die Diagnosestellung eines Typ 2 Diabetes mellitus sind (28):

1. HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
oder
2. Nüchternplasmaglukose ≥ 126 mg/dl
oder
3. Blutglukose ≥ 200 mg/dl 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung mittels OGTT

PatientInnen mit erhöhten Blutglukosewerten, die aber noch nicht in den Definitionsbereich des Diabetes mellitus fallen, werden in PatientInnen mit gestörter

Glukosetoleranz und PatientInnen mit abnormer Nüchtern glukose eingeteilt (nähere Definition siehe Kapitel 5).

Gestörte Glukosetoleranz und abnorm hohe Nüchtern glukosewerte sind oft mit Adipositas, Dyslipidämie und arterieller Hypertonie vergesellschaftet. Sie sollten nicht als eigene klinische Entitäten gesehen werden, sondern vielmehr als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus und kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine strukturierte Lifestyleänderung, mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion um mindestens 5-10% des aktuellen Gewichtes, in Kombination mit einer medikamentösen Therapie, kann die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes mellitus verhindern oder verzögern (2).

4. HbA1c

Das glykierte Hämoglobin HbA1c, das durch die nichtenzymatische Anheftung von Glukose an das N-Ende der β -Kette des Hämoglobins entsteht, wird einerseits zur Diagnosesicherung und auch zur Kontrolle des Langzeitblutzuckers bei PatientInnen mit Diabetes mellitus herangezogen (28).

Studien, besonders die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), zeigten eine Korrelation zwischen der Höhe des HbA1c-Wertes und dem Auftreten von diabetisch bedingten Mikro- und Makroangiopathien (29).

Der HbA1c-Wert spiegelt die mittleren Plasmaglukosewerte in einem Zeitraum von 8 bis 12 Wochen wider und ist deswegen nicht geeignet für die Kontrolle von kurzfristigen Therapieumstellungen und momentanen Stoffwechsellentgleisungen. Bei PatientInnen mit sollte ein HbA1c-Zielwert zwischen 6,5% und 7,5% angestrebt werden, um das Risiko diabetesassozierten Folgekomplikationen zu minimieren (1). Die individuellen Zielwerte sollten unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten, Compliance und dem Nebenwirkungsprofil der Antidiabetika (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, Gewichtszunahme) definiert werden (26).

Bei jungen PatientInnen setzt man sich, aufgrund der kurzen Krankheitsdauer und der längeren Lebenserwartung, meist niedrigere HbA1c-Ziele (zwischen 6 und 7%). Je nach ausgesetztem Risiko für Komplikationen (vor allem Hypoglykämien), kann man sich bei diesen PatientInnen auch auf höhere HbA1c-Ziele einigen (27).

Bei multimorbiden PatientInnen im fortgeschrittenen Lebensalter mit einer geringeren Lebenserwartung, kann ein HbA1c-Zielwert zwischen 8,5 bis 9.0% tolerabel sein. Die Rechtfertigung dieses Therapiezieles liegt darin, dass diabetesassoziierte Folgekomplikationen erst nach mehreren Jahren auftreten. Bei älteren PatientInnen im guten Allgemeinzustand und entsprechender Lebenserwartung ist das Therapieziel wie bei jüngeren Erwachsenen festzulegen. Das zentrale Ziel der Therapie ist die Vermeidung von Hypoglykämien (1).

Der HbA1c-Wert sollte routinemäßig bei jeder Patientin/jedem Patienten mit Diabetes mellitus zur Beurteilung der langfristigen Stoffwechsellage bestimmt werden. In Abhängigkeit von den klinischen Gegebenheiten, des Therapieregimes und der Einschätzung des Arztes werden die Zeitabstände zwischen den einzelnen Messungen bestimmt (27).

Bei PatientInnen mit Störungen des Hämoglobinstoffwechsels (zum Beispiel Anämien) oder schweren Leber- oder Nierenerkrankungen ist das HbA1c nicht sicher aussagekräftig. In diesen PatientInnengruppen sollte das HbA1c nicht als diagnostisches Mittel, oder zur Verlaufskontrolle, verwendet werden sondern die Therapiezielerreichung anhand von Blutzuckertagesprofilen evaluiert werden (30).

Um die Messungen weltweit zu standardisieren hat die *International Federation of Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* eine Angabe des HbA1c in der Einheit mmol/mol etabliert (31).

HbA1c (in %)	HbA1c (in mmol/mol)	Mittlere Plasmaglukose (mg/dl)	Mittlere Plasmaglukose (mmol/l)
5.0	31	97	5.4
6.0	42	126	7.0
7.0	53	154	8.6
8.0	64	183	10.2
9.0	75	212	11.8
10.0	86	240	13.4
11.0	97	269	14.9
12.0	108	298	16.5

Tabelle 2: Umrechnung des HbA1c in die neue Einheit mmol/mol und die Beziehung zur mittleren Plasmaglukose nach dem National Glycohemoglobin Standardization Program (32). Bei einer Person mit einem HbA1c von 8,0%, beispielsweise, ist mit einem durchschnittlichen Blutzucker von 183 mg/dl in den letzten 8-12 Wochen zu rechnen.

5. Plasmaglukose

Die Messung der Plasmaglukose ist die Standardmethode zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Blut (33).

Es gibt Patientengruppen die erhöhte Plasmaglukose aufweisen, aber nicht alle Kriterien eines Diabetes mellitus erfüllen. Diese lassen sich in zwei Gruppen unterteilen (1):

1. PatientInnen bei denen die Glukosetoleranz gestört ist (Impaired Glucose Tolerance =IGT)
2. PatientInnen mit abnormen Nüchternglukosewerten (Impaired Fasting Glucose =IFG)

Von einer gestörten Glukosetoleranz spricht man, wenn die Nüchternplasmaglukose unter 126 mg/dl und 2 Stunden nach oraler Gabe von 75g Glukose über 140 mg/dl aber unter 200 mg/dl liegt. PatientInnen mit abnormer Nüchternglukose weisen Nüchternplasmaglukosewerte zwischen 100 und 126 mg/dl auf (1).

Diese Personen sind zwar noch nicht an Diabetes mellitus erkrankt, haben aber ein erhöhtes Risiko diesen zu entwickeln und sollten deswegen engmaschig kontrolliert werden.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die International Diabetes Federation (IDF) bezeichnen diese Formen der Hyperglykämien als „Intermediate Hyperglycemia“ (1,33).

Eine Interpretation der Plasmaglukosewerte ist in Tabelle 3 dargestellt.

6. Orale Glukosetoleranz-Test (OGTT)

Der orale Glukosetoleranztest dient als Goldstandard in der Diagnostik eines Diabetes mellitus. Im Zuge dieser Untersuchung nimmt der Patient/die Patientin, nach 12 stündiger Nahrungskarenz, in einem Zeitraum von 5 Minuten 75g Glukose die in 300ml Wasser gelöst wurde, zu sich. Direkt vor, sowie zwei Stunden nach Trinken der Glukoselösung, wird die Plasmaglukose bestimmt (1).

	venöse Plasmaglukose mg/dl und mmol/l			
	Nüchtern		Nach 2h OGTT	
	mg/dl	mmol/mol	mg/dl	mmol/mol
Normale Glukosetoleranz	<100	<5,6	<140	<7,8
Abnorme Nüchternglukose	100-125	5,6-6,9	-	-
Gestörte Glukosetoleranz	<126	<7,0	140-199	7,8-11,0
Diabetes mellitus	≥126	≥7,0	≥200	≥11,1

Tabelle 3: Einteilung der Plasmaglukosewerte, adaptiert nach der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (26)

7. Spätfolgen des Diabetes mellitus

PatientInnen mit Diabetes mellitus sind, abhängig von der Güte der Blutzuckereinstellung, einem erhöhten Risiko der Entwicklung verschiedener Folgeschäden ausgesetzt.

Die Hauptkomplikationen des Diabetes mellitus teilt man in makro- und mikrovaskuläre sowie neuropathische Komplikationen ein. Zu den makrovaskulären Komplikationen zählen vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfälle, sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Zu den mikrovaskulären Folgeschäden zählen die diabetische Nephropathie und Retinopathie. Außerdem führt ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit höherer Wahrscheinlichkeit zu Schädigungen des Nervensystems. Diese Schädigungen werden als diabetische Neuropathie zusammengefasst und können sich auch an mehreren Lokalisationen des Körpers als autonome Neuropathien manifestieren (34).

7.1 Makrovaskuläre Komplikationen

7.1.1 Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus. Der Zustand des metabolischen Syndroms, der bei den meisten PatientInnen vorliegt, ist schon ein Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung. Der Diabetes mellitus selbst stellt ein zusätzliches, unabhängiges Risiko dar (27).

Eine Metaanalyse von 13 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt über 9.000 PatientInnen (10 davon waren auf Typ 2 Diabetes mellitus, darunter die UKPDS Studie, 3 davon für Typ 1 Diabetes mellitus ausgerichtet) ergab, dass sich das relative Risiko, für ein kardiovaskuläres Event, pro Anstieg des HbA1c um einen Prozentpunkt um 1,15 (95% KI, 0,92 – 1,43) bei PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus und 1,18 (95% KI 1,10-1,26) bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus, erhöht (35).

Eine randomisierte kontrollierte multizentrische Studie aus dem Vereinten Königreich konnte zeigen, dass die Inzidenz der makrovaskulären Komplikationen bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus doppelt so hoch, als das Vorkommen mikrovaskulärer Erkrankungen ist (36).

Eine Substudie der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (37) zeigte, dass PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus mit erhöhten LDL (Low Density Lipoprotein) und verminderter HDL (High Density Lipoprotein)-Konzentrationen in Kombination mit Hyperglykämie, Bluthochdruck und Nikotinkonsum ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK aufweisen.

Das Design für UKPDS wurde in den späten 70er Jahren von Dr. Robert Turner und Kollegen mit dem primären Ziel, den Einfluss von intensiver Blutzuckerkontrolle auf die Inzidenz von diabetesassoziierten Komplikationen zu bestimmen, in Oxford erstellt. Das zweite Ziel war es herauszufinden ob es Unterschiede zwischen den jeweiligen Therapieformen gibt. Über 7.600 Probanden an 23 Zentren wurden zum Einschluss in Betracht gezogen, 5.102 nahmen teil. Das mittlere Follow Up betrug 10 Jahre. Es ist die längste und größte Studie die jemals zum Thema Diabetes mellitus durchgeführt wurde (38).

Zwei Studien, die ADVANCE-Studie (39) und die ACCORD-Studie (40) zeigten, dass eine zu intensive Blutzuckereinstellung mit Festlegung eines HbA1c unter 6% keine Auswirkung auf die kardiovaskuläre Mortalität hat, und sogar eine Erhöhung der Sterblichkeit bewirken kann (40).

Um kardiovaskuläre Events zu verhindern braucht es eine multifaktorielle Therapie, die neben dem Blutzucker auch den Blutdruck und die Blutfette miteinschließt (39).

Grundsätzlich sollte ein Blutdruck von unter 140/80 mmHg angestrebt werden (41).

Die Therapie der Dyslipidämie richtet sich nach dem kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten/der Patientin. Bei einem Patienten/einer Patientin mit einer bereits vorliegenden makrovaskulären Spät komplikation (zum Beispiel koronare Herzkrankheit) sollte ein LDL-Ziel unter 70 mg/dl angestrebt werden (27).

7.2 Mikrovaskuläre Komplikationen

7.2.1 Diabetische Nephropathie

Nierenerkrankungen bei PatientInnen mit Diabetes mellitus umfassen die diabetische Nephropathie (DNP, DM mit Nierenbeteiligung), die unmittelbar mit der Stoffwechselstörung in Verbindung steht und Nierenschädigungen, die aufgrund der Hypertonie oder anderer Ursachen auftreten. Beide Krankheitsbilder können unbehandelt in eine Niereninsuffizienz übergehen. In Industrieländern ist die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz der Diabetes mellitus. Sie wird von 20-40% aller PatientInnen im Krankheitsverlauf entwickelt (42).

Die Frühphase der diabetischen Nephropathie geht mit einer Mikroalbuminurie (Albuminausscheidung 20-200mg/l) einher und kann durch eine gute Blutzucker- und Blutdruckeinstellung verhindert oder sogar reversibel gemacht werden. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion mit Albuminurie ist eine Niereninsuffizienz diabetischer Genese erst dann bewiesen, wenn begleitend eine diabetische Retinopathie diagnostiziert wurde. Eine Nierenerkrankung mit Proteinurie ohne Vorliegen einer Retinopathie, spricht gegen eine diabetische Ursache der Niereninsuffizienz (42).

In den vereinigten Staaten ist der Diabetes mellitus mit 45% die häufigste Ursache für die Einleitung einer Nierenersatztherapie in Form von Häm- und Peritonealdialyse (43).

7.2.2 Diabetische Retinopathie

Der diabetisch bedingte Visusminderung (Verschlechterung der Sehleistung) liegen zwei vaskuläre Mechanismen zugrunde (44):

1. Pathologisch gesteigerte Gefäßpermeabilität.
2. Fortschreitender Kapillarverschluss mit Ischämie und Gefäßproliferation (Neubildung von irregulär angeordneten fragilen Gefäßen) mit den Spätfolgen der Glaskörperblutung, neovaskulärem Glaukom und Netzhautablösung.

Grundsätzlich wird zwischen einem proliferativen Stadium (PDR) und einem nicht-proliferativen (NPDR) der diabetischen Retinopathie unterschieden. Bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus zeigt sich eine Prävalenz der diabetischen Retinopathie von 9-16% (44).

7.2.3 Diabetische Neuropathie

Bei Diabetes mellitus verschiebt eine Fülle an komplexen metabolischen, vaskulären und hormonellen Faktoren das Gleichgewicht zwischen Nervenschädigung und Nervenreparatur auf die Seite des Ersteren. Die persistierende Hyperglykämie induziert oxidativen Stress in Neuronen. Dies hat eine Aktivierung von multiplen biochemischen Kettenreaktionen zu Folge. Diese aktivierten Reaktionen sind eine der Hauptursachen der Schädigung des Neurons (45).

Die diabetische Neuropathie lässt sich in *sensomotorische diabetische Polyneuropathien* und *vegetative diabetische Neuropathien* einteilen. Am häufigsten kommen chronisch schmerzhaftes Neuropathien der Füße/Beine, gekennzeichnet durch in der Ruhe und nachts zunehmende symmetrische Beschwerden, wie Parästhesien, Brennen und Kribbeln oder chronisch schmerzlose Neuropathien, gekennzeichnet durch Taubheitsgefühl und fehlende Sensibilität, vor. Die Langzeitkomplikationen der distalen Polyneuropathien können neuropathische Fußläsionen und die Charcot-Arthropathie sein (siehe Kapitel 7.3) (46).

Die Neuropathie kann in weiterer Folge zur erektilen Dysfunktion, Depression und gestörten Wahrnehmung von Hypoglykämien führen, was speziell bei PatientInnen mit Insulintherapie eine besonders große Gefahr darstellt (45).

7.3 Diabetisches Fußsyndrom

Das Risiko eine Fußkomplikation zu entwickeln ist bei PatientInnen mit Diabetes mellitus, aufgrund einer diabetischen Neuropathie und/oder Makroangiopathie, stark erhöht. Schätzungsweise entwickeln 10% aller PatientInnen mit Diabetes mellitus im Laufe ihrer Erkrankung eine diabetische Fußkomplikation in Form eines Ulkus (47).

Die Entwicklung eines diabetischen Ulkus unterliegt mehreren Faktoren, unter denen die diabetische Neuropathie den Wichtigsten darstellt. Sie bedingt den Verlust des Schmerzempfindens, weswegen im Rahmen von Verletzungen an den Füßen, der physiologische Schutzmechanismus und somit eine Schonhaltung (Druckentlastung) verhindert wird (48). Das fehlende Schmerzempfinden führt bei vielen PatientInnen zu einer Bagatellisierung der schwerwiegenden Situation.

Auf der anderen Seite heilen Wunden aufgrund der angiopathisch bedingten Minderdurchblutung deutlich schlechter ab, sodass häufig chronische Ulzerationen vorliegen, die sich bei entsprechender Keimbesiedelung infizieren und es zu schweren Komplikationen (zum Beispiel Osteomyelitiden) kommen kann. Aus diesem Grund ist das Vorliegen eines diabetischen Fußsyndroms, die häufigste Ursache für nicht-traumatisch bedingte Amputationen der unteren Extremität (47).

Eine noch schlecht erforschte, neuropathisch bedingte, Fußpathologie, die meist bei PatientInnen mit Diabetes mellitus auftritt, ist die sogenannte Charcot-Osteoarthropathie, auch Charcot-Fuß genannt. Sie ist eine chronisch progressive Erkrankung der Knochen und Gelenke, die am häufigsten an der unteren Extremität auftritt und eine Störung der sensorischen Innervation aufweist. Die betroffenen Gelenke weisen eine Synovitis, Instabilität, Subluxation und Zerstörung der Anatomie auf (49).

Die genaue Pathophysiologie der Charcot-Arthropathie ist noch nicht genau geklärt. Am Anfang des Prozesses steht meist ein anamnestisch nicht erinnerbares Trauma. Als Reaktion darauf kommt es, aufgrund einer neuralen Dysfunktion, zu einer erhöhten Durchblutung des Knochens. Die Folge ist ein gestörter Heilungsprozess mit erhöhter osteoklastischer Aktivität und gesteigerter Resorption des Knochens. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der Knochendichte. Eine ungleichmäßige Gewichtsverteilung, die aufgrund einer neuropathisch bedingten Imbalance zwischen Flexoren und Extensoren auftritt, kann zu einer zusätzlichen Zerstörung der Knochen führen (49).

Der Charcot-Fuß präsentiert sich akut ödematös, überwärmt und geschwollen. Bei Chronifizierung kommt es zum Einbruch des Fußgewölbes, was eine Prädisposition für Ulcera darstellt. Zur Abgrenzung zu einer Osteomyelitis sollten ein Röntgen und ergänzend eine Magnetresonanzuntersuchung durchgeführt werden (49).

Die Therapie der Charcot-Athropathie besteht in der Entlastung und Immobilisation des Fußes durch Orthesen (zum Beispiel Total-Contact-Cast). Eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit Biphosphonaten kann unterstützend wirken, dies ist jedoch durch Studien nur unzureichend belegt. Um das Risiko, eine chronischen Fußdeformität zu entwickeln, zu reduzieren, ist eine frühe Intervention, vorzugsweise in einem spezialisierten Zentrum, angezeigt (49).

8. Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus

Die Therapieziele werden im Idealfall bei jeder Patientin/jedem Patienten unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten, Lebenserwartung, sozialer Faktoren (zum Beispiel Arbeitssituation, familiäres Umfeld) und Patientenwunsch, individuell festgelegt. Neben der Therapie der Glukosestoffwechselstörung steht die Behandlung des gesamten metabolischen Syndroms im Vordergrund (26). Diese beinhaltet Gewichtsreduktion, Blutdruckeinstellung unter regelmäßigen Blutdruckkontrollen und lipidsenkende Therapie je nach Lipidstatus.

Die spezifische Diabetes-Basistherapie (Therapiestufe 1) umfasst bei allen von Diabetes mellitus Typ 2 Betroffenen strukturierte Schulungen, Ernährungsberatung, Plasmaglukose-Selbstmessung, körperliche Aktivität und Tabakentwöhnung. Sie beinhaltet alle nichtmedikamentösen, Lebensstil modifizierenden Maßnahmen, die der Patientin/dem Patienten zur einer gesunden Lebensweise verhelfen sollen.

Eine Vielzahl von PatientInnen benötigt, zusätzlich zu den Basismaßnahmen, simultan eine Pharmakotherapie (50).

Eine medikamentöse Therapie zur Erreichung der individuellen HbA1c-Zielwerte mit oralen/injektbaren Antidiabetika und/oder Insulin kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von makro- und mikrovaskulären Folgeerkrankungen reduzieren (29).

Abbildung 3 gibt einen Überblick über das Stufenschema der Diabetestherapie.

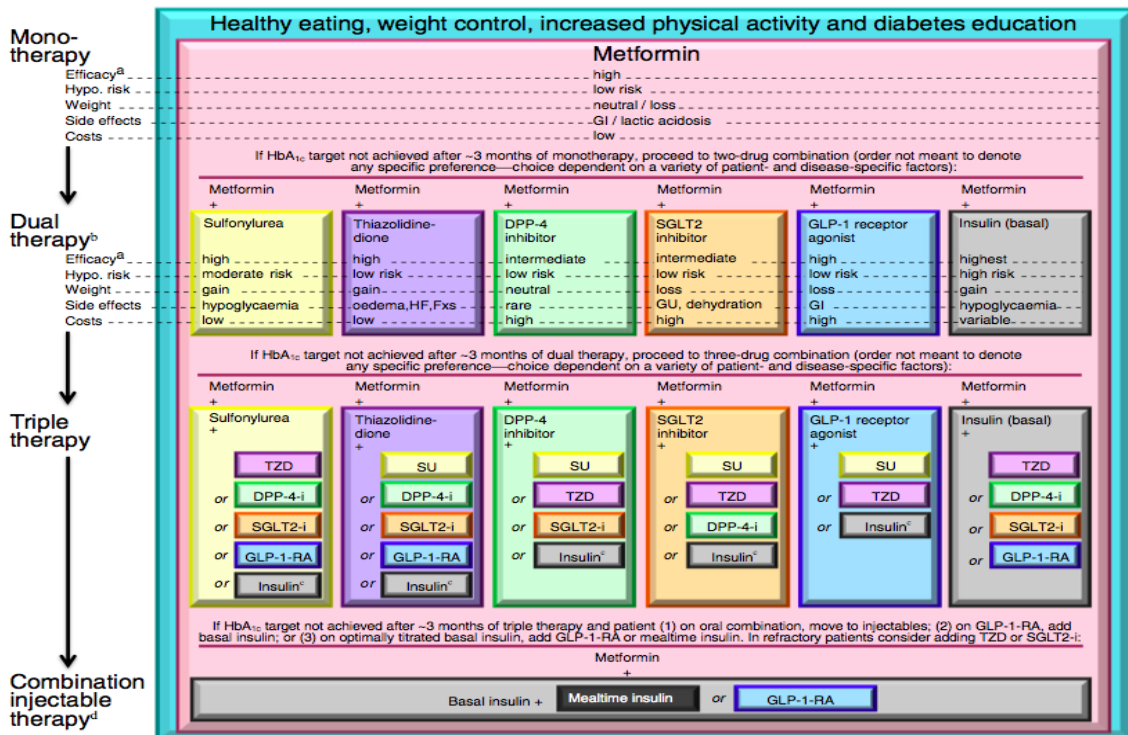


Abbildung 3: Stufenschema der antidiabetischen Therapie (51)

8.1 Ernährung bei Typ 2 Diabetes mellitus

Eine hypokalorische, ausgewogene Ernährung soll zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels, des Lipidstatus und des Blutdruckes beitragen. Die Ernährungstherapie bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus greift auf drei Ebenen an: in der Primärprävention dient sie dazu, die Entwicklung eines Diabetes mellitus zu verzögern oder zu stoppen. In der Sekundär- und Tertiärprävention wird versucht, durch Umstellung der Ernährung, Folgeschäden des Diabetes mellitus zu verhindern oder unter Kontrolle zu bekommen (52,53).

8.2 Orale Antidiabetika (OAD)

Zwei große Gruppen von oralen bzw. injektiblen nicht-insulinhaltigen Pharmaka stehen zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus zur Verfügung (54):

1. Nicht insulinotrope (die Insulinsekretion nicht stimulierende) Substanzen: Biguanide (Metformin), Alpha-Glukosidase-Hemmer, Thiazolidinedione (Glitazone) und SGLT2-Inhibitoren.
2. Insulinotrope (die Insulinsekretion stimulierende) Substanzen: Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP4-Inhibitoren und GLP1-Analoga (GLP 1 Analoga sind keine oralen Antidiabetika, da sie subkutan verabreicht werden müssen).

8.2.1 Metformin

Vor allem für übergewichtige und adipöse PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus ist Metformin die Pharmakotherapie der ersten Wahl. Metformin senkt die Plasmaglukose in dem es die hepatische Glukoseproduktion reduziert und die periphere Glukoseverwertung steigert. Da Metformin insulinunabhängig wirkt, kommt es zu keinen Hypoglykämien. Außerdem hat Metformin einen positiven Effekt auf die Dyslipoproteinämie und kann eine leichte Gewichtsabnahme bewirken. Metformin kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen OAD und/oder Insulin eingesetzt werden (26).

Die UKPDS 24 Studie zeigte, dass eine Kontrolle der Blutglukosewerte unter Metformin-Therapie das Risiko von diabetesbedingten Endpunkten (plötzlicher Tod, Tod aufgrund von Hyperglykämie oder Hypoglykämie, Myocardinfarkt etc.) bei übergewichtigen PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus reduzieren kann (55).

Hauptnebenwirkungen der Metformin-Therapie sind das Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Aufgrund dessen erfolgt die Einleitung in niedrigen Dosen und wird bei guter Verträglichkeit im weiteren Verlauf aufdosiert.

Gelegentlich wurde bei PatientInnen unter Metformin-Therapie das Auftreten von Laktatazidosen beobachtet, weswegen es bei PatientInnen mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert ist und im Rahmen von akuten Erkrankungen oder vor Operationen/Kontrastmittelgaben pausiert werden sollte (56).

8.2.2 Alpha-Glukosidase-Hemmer

Der Alpha-Glukosidase-Hemmer Acarbose ist ein antidiabetisches Medikament, das kompetitiv eine Gruppe von membrangebundenen intestinalen Schlüsselenzymen inhibiert, die Alpha-Glukosidasen. Diese Enzyme sind in der Aufspaltung von Disacchariden in Monosacchariden beteiligt um sie für den Dünndarm absorbierbar zu machen. Durch die Inhibierung der Alpha-Glukosidase gelangen die Disaccharide unaufgespalten in das Ileum und die Resorption tritt verzögert ein. Dadurch fällt der postprandiale Blutzuckeranstieg vermindert aus. Unter Acarbose-Therapie werden häufig gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Blähungen und Diarrhö, angegeben (57).

Alpha-Glukosidase-Hemmer können auch die Insulinsensitivität bei älteren PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus steigern, was einen zusätzlichen positiven Aspekt darstellt (58).

8.2.3 Glitazone

Als Liganden am Kernrezeptor PPAR-gamma (Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma) aktivieren Glitazone (Rosiglitazon, Pioglitazon) die Transkription von Genen, die den Glukose- und Lipidmetabolismus beeinflussen. Sie bewirken eine Steigerung der Insulinempfindlichkeit des Muskel-, Fett- und Lebergewebes. Zusätzlich hemmen sie die hepatische Glukoneogenese, steigern die Glykogensynthese sowie die zelluläre Glukoseaufnahme unter zeitgleicher Senkung des Insulinspiegels. Außerdem reduzieren sie das intraabdominelle Fett (26).

Neben einer Gewichtszunahme (59) können eine erhöhte Natrium- und Wasserretention mit der Folge von Ödemen und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (60) sowie eine Abnahme der Knochendichte, mögliche Nebenwirkungen darstellen (26).

In der PRO Active Studie wurde das Glitazon Pioglitazon an über 5.000 PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus und kardiovaskulären Spätschäden getestet. Es zeigte sich nach 2,9 Jahren der Beobachtung eine HbA1c-Senkung von 0,8% in der Interventionsgruppe und von 0,3% in der Placebogruppe. Allerdings konnte in dieser Studie keine Reduktion des primären Endpunkts (Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierung der Beinarterien) nachgewiesen werden. Viel mehr konnte ein signifikanter Anstieg der Entstehung einer Herzinsuffizienz beobachtet werden (61), ein Grund dafür, warum Glitazone, zumindest in Mitteleuropa, nicht mehr Therapie der Wahl sind.

8.2.4 SGLT2-Inhibitoren

Die in Europa erhältlichen Wirkstoffe Empagliflozin, Canagliflozin und Dapagliflozin bewirken aufgrund einer selektiven Blockierung des Natrium-Glukose-Kotransporters 2, kurz SGLT2, eine Abnahme der Glukoseresorption im proximalen Tubulus der Niere und führen somit zu einer gesteigerten Glukoseausscheidung mit dem Harn (62,63).

Eine aktuelle Studie (Empa-Reg) untersuchte die kardiovaskuläre Sicherheit von Empagliflozin als add-on-Therapie bei rund 7.020 PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus. Die PatientInnen wurden in drei Gruppen randomisiert (10mg, 25mg und Placebo). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion von kardiovaskulär bedingten Todesfällen (3,7% versus 5,9% in der Placebogruppe; 35% Reduktion des relativen Risikos) nach 3,1 Jahren Beobachtungszeit (siehe Abbildung 4). Es wird vermutet, dass der Vorteil dieses Präparats nicht ausschließlich auf der Blutzuckersenkung (HbA1c-Senkung von 0,54% (95% KI, -0,58 bis -0,49) in der 10mg Gruppe und 0,60% (95% KI, -0,64 bis -0,55) in der 25mg Gruppe) beruht, sondern möglicherweise auch der leicht blutdruck- und gewichtsenkende Effekt einen positiven Einfluss auf das Outcome gehabt haben könnte (63).

Eine der Hauptnebenwirkungen stellen, aufgrund der gesteigerten Glukoseausscheidung über den Harn, vor allem genitale Infektionen dar. Die Inzidenzen von Harnwegsinfekten oder Blasenkarzinomen waren jedoch nicht erhöht (63).

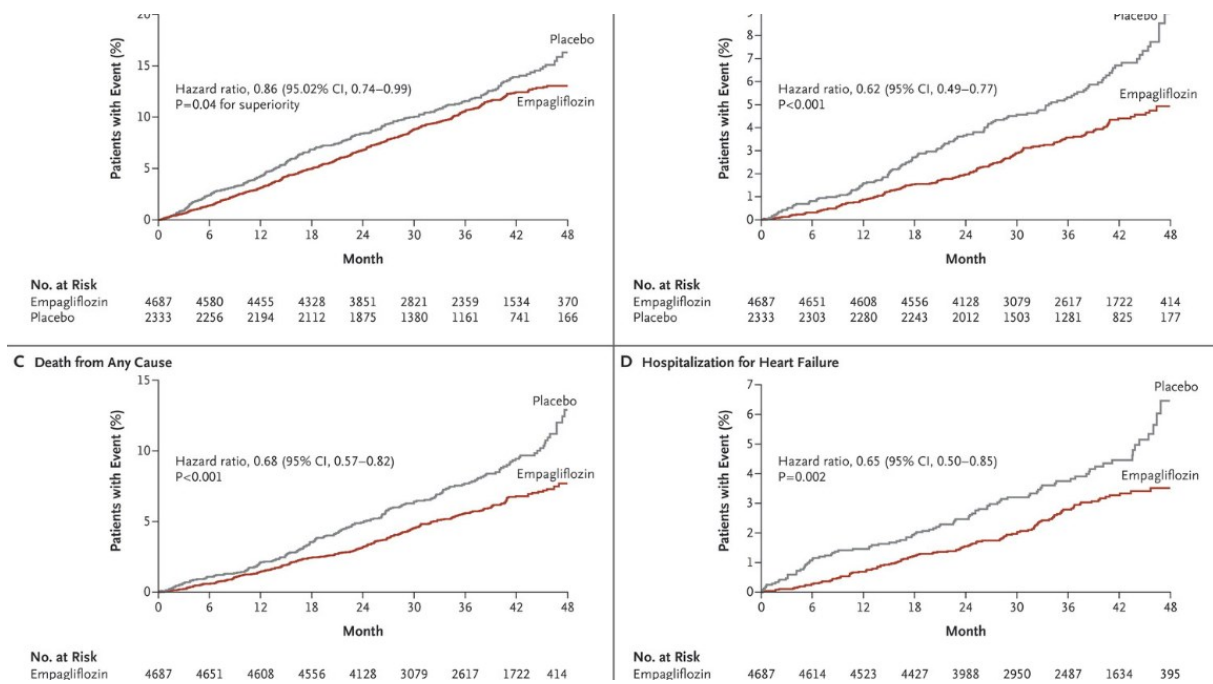


Abbildung 4: Reduktion der kardiovaskulären Todesfälle und Hospitalisierungen unter Empagliflozin (63)

8.2.5 Sulfonylharnstoffe

Neben Metformin sind Sulfonylharnstoffe die ältesten Vertreter der oralen antidiabetischen Therapie.

Sulfonylharnstoffe induzieren durch eine Blockade der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der β -Zellen, mahlzeitenunabhängig, eine Insulinsekretion (siehe Abbildung 5). Dadurch birgt diese Substanzklasse das Risiko von Hypoglykämien und führt in weiterer Folge zu einer Gewichtszunahme. Da es im Therapieverlauf zu einer Wirkungsabschwächung kommt, sind Sulfonylharnstoffe heute zur Monotherapie nicht mehr geeignet (26).

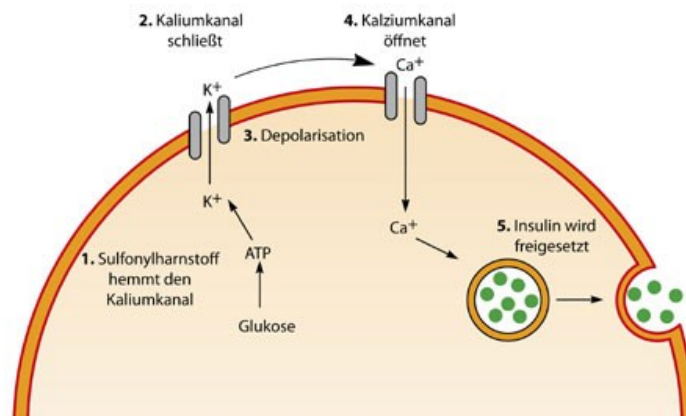


Abbildung 5: Wirkung der Sulfonylharnstoffe (64)

In der UKPDS 33 Studie, in die circa 3.900 neudiagnostizierte PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen wurden, konnte gezeigt werden, dass unter Sulfonylharnstoff-Therapie weniger mikrovaskuläre Komplikationen auftraten. Das Risiko des Auftretens von makrovaskulären Komplikationen konnte nicht gesenkt werden (65).

In der ADVANCE-Studie, in der rund 11.000 PatientInnen entweder durch Zugabe eines Sulfonylharnstoffs mit einem striktem HbA1c-Ziel unter 6,5% oder durch eine standardisierten Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Ziel um 7,3%) therapiert wurden, konnte eine Verminderung der Nephropathien bei Sulfonylharnstoff-Therapie, unter Verwendung von anderen Antidiabetika, erzielt werden. Gleichzeitig wurde jedoch keine Reduktion makrovaskulärer Ereignisse festgestellt (39). Hingegen wurden bei beiden Studien häufiger Gewichtszunahmen und eine deutliche Erhöhung des Risikos für Hypoglykämien beobachtet (39,65).

In Kombination mit Insulin werden Sulfonylharnstoffe nicht empfohlen.

8.2.6 Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren, Gliptine)

Die Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (zum Beispiel Sitagliptin, Vildagliptin, Linagliptin und Saxagliptin) bewirken eine Senkung des Plasmaglukosespiegels indem sie den enzymatischen Abbau der Inkretinhormone Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) und Glucosedependent Insulinotropic Peptide (GIP) hemmen, die bei Nahrungsaufnahme ausgeschüttet werden. Die Aufgabe dieser intestinalen Enzyme besteht darin, die Synthese und Sekretion von Insulin aus den β -Zellen mahlzeitenabhängig zu stimulieren, sowie die Abgabe von Glukagon aus den α -Zellen zu hemmen (26).

In der Tecos-Studie erhielten PatientInnen, zusätzlich zur bestehenden Diabetes-Therapie, Sitagliptin verabreicht. Es konnte gezeigt werden, dass das Präparat, im Vergleich zum Placebo, kardiovaskulär sicher ist. Die durchschnittliche Differenz der HbA1c-Senkung belief sich auf 0,29% im Vergleich zur Placebogruppe. Eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse konnte in der Tecos Studie nicht beobachtet werden. Das Auftreten von Pankreatiden und Pankreaskarzinomen war in der Therapiegruppe nicht erhöht (66).

8.2.7 GLP1-Analoga

Das Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) ist ein Hormon, das bei Nahrungsaufnahme vom Darm sezerniert wird. Die Behandlung mit GLP-1-Analoga verstärkt einerseits die endogene Sekretion von Insulin, die durch die Nahrungsaufnahme induziert wird und inhibiert andererseits die Glukagonsekretion. Dadurch wird vor allem die postprandiale Glykämie verbessert. Durch GLP-1 kommt es zusätzlich zu einem verfrühten Sättigungsgefühl und einer Appetitreduktion. Dieser Effekt beruht möglicherweise auch auf einer direkten zentralen Wirkung auf das Hungerzentrum. Studien haben gezeigt, dass GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Exenatid, Dulaglutid, Liraglutid) eine positive Auswirkung auf die metabolische Regulation haben und zu Gewichtsverlust führen können. Die häufigsten Nebenwirkungen stellen gastrointestinale Probleme (Übelkeit, Diarrhoen) dar (67).

Da GLP 1-Analoga glukoseabhängig wirken, ist das Auftreten von Hypoglykämien sehr selten.

In der rezent publizierten Endpunktstudie namens Leader wurde das GLP1-Analogon Liraglutid (Victoza®) bei ca. 9,000 PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil getestet. Die PatientInnen wurden randomisiert und jeweils die Hälfte der PatientInnen erhielt Liraglutid oder Placebo über 3,5 Jahre zur bestehenden Diabetes-Therapie. Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Schlaganfall, nicht-fataler Myokardinfarkt) trat in 13,0% in der Interventionsgruppe versus 14,9% in der Placebogruppe auf. Die Senkung des absoluten Risikos (-1,9%) entspricht einer number needed to treat von ca. 53 PatientInnen. Zu berücksichtigen ist, dass in der Interventionsgruppe deutlich häufiger gastrointestinale Nebenwirkungen auftraten, vor allem wurde ein erhöhtes Auftreten von Gallensteinen beobachtet (68).

8.3 Insulintherapie des Typ 2 Diabetes mellitus

8.3.1 Insulin

Insulin ist ein aus 51 Aminosäuren zusammengesetztes Protein mit einem Gewicht von 5,7 Kilodalton. Es besteht aus einer A- und B-Kette, die durch zwei Disulfid-Brücken miteinander verbunden sind. Es wird von den pankreatischen β -Zellen produziert und ist eines der besterforschten Proteine. Insulin wurde 1921 erstmals von Banting und Best isoliert und 1922 erstmalig zur Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus eingesetzt (69).

Anfänglich wurde Tierinsulin kurz vor den Mahlzeiten subkutan injiziert. Um die Anzahl der Injektionen zu reduzieren versuchte man durch die Beimengung von Chemikalien, die Absorptionszeit des Insulins zu verlangsamen, um so seine Wirkdauer zu verlängern. Dies gelang erstmals erfolgreich durch die Zugabe von Protamin. Die Stabilität der Protamin-Insuline ließ sich durch den Zusatz von Zink weiter verbessern (70).

In den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts war das zusätzliche Ziel, die physiologische Sekretion von Basal- und Bolusinsulin bestmöglich nachzuahmen. Dies führte zur Entwicklung von lang- und kurzwirksamen Insulinanaloga (70).

Eine Therapieform, die aus einer (langwirksamen) Basalinsulingabe und mahlzeitenabhängigen Gaben von (kurzwirksamen) Bolusinsulin besteht, bezeichnet man als Basal/Bolus- oder intensivierte Insulintherapie. Mit dieser Therapieform lässt sich, aufgrund ihrer Ähnlichkeit zur physiologischen Insulinabgabe beim Gesunden, die bestmögliche Blutzuckerkontrolle erreichen. Allerdings birgt die Basal/Bolus-Insulintherapie auch eine höhere Gefahr für das Auftreten von Hypoglykämien (70) und kann eine unerwünschte Gewichtszunahme bedingen (71). Die Kombination von Insulin mit oralen Antidiabetika ,beispielsweise Metformin, kann der Gewichtszunahme entgegenwirken (71,72).

8.3.2 Insulinarten

Heutzutage stehen Human- und Analoginsuline zur Insulintherapie zur Verfügung (10):

1. Als Humaninsuline werden Normalinsulin und die Verzögerungsinsuline (Insulin Isophan, NPH-Insulin = Neutral Protamin Hagedorn) bezeichnet. Chemisch sind sie dem menschlichen Insulin ident.
2. Die Gruppe der Insulinanaloga umfasst kurz- und langwirksame Insulinanaloga.

Normalinsulin

Normalinsulin zeigt eine Abweichung von der physiologischen Insulinwirkung. Der Wirkeintritt (30 Minuten) fällt nach subkutaner Gabe langsamer aus als bei der physiologischen frühen endogenen Insulinsekretion, hält jedoch um Stunden (5-7 Stunden) länger an. Kurzwirksame Normalinsuline können wie kurzwirksame Insulinanaloga kurz vor oder während dem Essen appliziert werden (1).

Verzögerungsinsuline

Verzögerungsinsuline sollen die basale Insulinsekretion imitieren. Der Wirkeintritt von NPH-Insulin erfolgt nach 60-120 Minuten und das Wirkmaximum tritt nach 4-6 Stunden ein (1). Das verzögerte Wirkmaximum ist, vor allem bei NPH-Insulin im Vergleich mit langwirksamen Insulinanaloga, mit einem erhöhten Risiko von nächtlichen Hypoglykämien vergesellschaftet (73). Die Wirkdauer hält in der Regel 12-16 Stunden an (1).

Schnellwirksame Insulinanaloga

Die Anforderungen an schnellwirksame Insulinanaloga sind das schnelle Anfluten der Insulinkonzentration kurz nach der Injektion, ein dementsprechend schneller Wirkeintritt (10-20 Minuten) und eine kurze Wirkdauer. Das Wirkmaximum weisen

kurzwirksame Insulinanaloga nach einer Stunde auf. Die Wirkdauer der momentan verfügbaren schnellwirksamen Insulinanaloga (Insulin lispro, Insulin aspart und Insulin glulisin) variiert, abhängig von der applizierten Dosis, zwischen 3 und 5 Stunden (69). Ansonsten ist die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der drei derzeit verfügbaren Präparate miteinander vergleichbar. Schnellwirksame Insulinanaloga werden zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte und zum Abdecken von geplanten kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten verabreicht (69).

Langwirksame Insulinanaloga

Zur Zeit stehen vier verschiedene lang-wirksamen Insulinanaloga zur Wahl (74,75):

1. Insulin glargin
2. Insulin detemir
3. Insulin degludec
4. Insulin glargin U300

Langwirksame Insulinanaloga sind gut geeignet um bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus eine Insulintherapie einzuleiten. Mit einem Wirkeintritt von Insulin glargin (Lantus®) und Insulin detemir (Levemir®) ist nach 60-120 Minuten nach Applikation zu rechnen. Die Wirkdauer liegt bei Insulin glargin zwischen 20-30 Stunden, bei Insulin detemir beläuft sie sich auf bis zu 24 Stunden (1,74).

Insulin degludec ist ein langwirksames Insulinanalogon der zweiten Generation und ist momentan in Japan und Europa zur Verwendung zugelassen. Es hat eine ungefähre Halbwertszeit von 25 Stunden und die Wirkdauer kann 42 Stunden überschreiten (75).

Insulin glargin U300 beinhaltet eine Konzentration von Insulin glargin in Höhe von 300 Einheiten/ml anstelle der herkömmlichen Konzentration von 100 Einheiten/ml. Die Wirkdauer lässt sich somit auf bis zu 36 Stunden ausdehnen (75).

Mischinsuline

Mischinsuline bestehen aus einer Mischung eines schnellwirksamen Insulins, dem Mahlzeiteninsulin, mit einem protaminierten Analogon mit verzögerter Absorption.

Biphasisches Insulin aspart 70/30 (zum Beispiel: Novo-Mix® 30, Novo Nordisk A/S) ist ein vorgemischtes Insulinanalogon, das aus 70% protaminierten Insulin aspart und 30% Insulin aspart besteht (76). Humalog® Mix50™ (Eli Lilly and Company) besteht zu 50% aus dem schnellwirksamen Insulin lispro und zu 50% aus dem Verzögerungsinsulin Neutral Protamine Lispro (NPL) (77).

Eine Behandlung mit Mischinsulinen kommt mit einer geringeren Anzahl täglicher Injektionen aus und kombiniert sowohl die Aspekte einer Bolus- als auch einer Basaltherapie (76), obwohl der protaminierte Teil einem mittelangwirksamen Insulinanalogon entspricht und somit die Wirkdauer eines herkömmlichen Basalinsulins nicht abdeckt (69). Diese Therapieform wird vorwiegend bei PatientInnen angewandt, die regelmäßig Hauptmahlzeiten zu sich nehmen, keine starke Schwankungen in ihrer körperlichen Aktivität aufweisen oder komplexere Therapieformen nicht durchführen können (26). Auch in Pflegeheimen oder bei PatientInnen die mittels Heimhilfen versorgt sind, stellen Mischinsuline, aufgrund der geringeren Anzahl an täglichen Injektionen, eine gute Therapieoption dar. Allerdings sind aufgrund des Insulinpeaks nach ca. 2-3 Stunden nach Injektion, häufig Zwischenmahlzeiten notwendig, um das Auftreten von Unterzuckerungen zu vermeiden.

8.3.2 Therapiestrategien

Die Etablierung einer Insulintherapie bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus ist dann notwendig, wenn aufgrund der jahrelangen Hyperinsulinämie, die körpereigenen Insulinreserven ausgeschöpft sind und aus dem relativen ein absoluter Insulinmangel wird (1).

Die Gabe von Insulin stellt die effektivste medikamentöse Maßnahme zur Reduktion des Blutzuckerspiegels dar. Die Entscheidung eine Insulintherapie zu etablieren, setzt ein Versagen aller übrigen Antidiabetika oder ein sehr spätes Erkennen der Erkrankung voraus. Sollte am Beginn der Manifestation des Diabetes mellitus eine entgleiste Stoffwechselsituation bestehen, kann eine temporäre Insulintherapie notwendig sein, um die Resistenz durchbrechen zu können. Bevor eine Insulintherapie eingeleitet wird ist eine intensive Schulung des Patienten/ der Patientin notwendig (1).

Die Insulinisierung erfolgt nach Ausschluss von Kontraindikationen unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika (78). Sulfonylharnstoffe sollten, wie zuvor erwähnt, aufgrund der potentiellen Gefahr von Hypoglykämien, nicht mit Insulin kombiniert werden.

Zumeist erfolgt die Einleitung von Insulin mit einer Zugabe eines Basalinsulins einmal pro Tag unter Fortführung der vorbestehenden oralen antidiabetischen Therapie (79). Durch eine Kombination von OAD und Insulin lässt sich die Blutzuckereinstellung, im Vergleich zu einer Insulin-Monotherapie, besser durchführen (72).

Es gibt sechs Formen der Insulintherapie (1):

- BOT: Basalunterstützte orale Therapie = Hinzufügen eines Basalinsulins zum Beispiel vor dem Schlafengehen unter Beibehaltung der OAD
- KIT: Konventionelle Insulintherapie mit 1 bis 3 Injektionen eines Mischinsulins (gegebenenfalls unter Fortführung der oralen Diabetestherapie)
- PIT: Prandiale Insulintherapie mit Injektionen von kurzwirksamen Insulin vor den Mahlzeiten OHNE Basalinsulin (gegebenenfalls unter Fortführung der oraler Diabetestherapie)
- IIT: Basis-Bolus-Insulintherapie: Intensivierte Insulintherapie mit präprandialen Injektionen UND Basalinsulin (gegebenenfalls unter Fortführung der oralen Diabetestherapie)
- BOT plus: BOT mit einmal täglicher Gabe von kurzwirksamen Insulin
- Die üblicherweise bei Typ 1 Diabetes mellitus gebräuchliche kontinuierliche subkutane Insulingabe (CSII) kann, wenn unter IIT das Therapieziel nicht erreicht wird, eine Sonderoption bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus darstellen.

8.3.3 Insulinapplikation

Um eine erfolgreiche Insulintherapie zu gewährleisten, müssen die PatientInnen im Umgang mit Insulin intensiv vom Behandlungsteam geschult werden.

Die Aufbewahrung von aktuell verwendeten und zur Applikation vorgesehenen Insulin erfolgt grundsätzlich bei Zimmertemperatur, vorrätiges Insulin muss gekühlt gelagert werden. Große Temperaturschwankungen sollten vermieden werden (keine Lagerung zwischen $<2^{\circ}\text{C}$ und $>40^{\circ}\text{C}$) (10).

Insulin ist in den Konzentrationen 40 Einheiten/ml und 100 Einheiten/ml erhältlich. Bei der Applikation muss unbedingt auf die Verwendung der richtigen Spritze für das vorgesehene Insulin (Basal/Bolusinsulin) geachtet werden, da es sonst zu Überdosierungen kommen kann. Insulinspritzen sind in den Größen U40 und U100 erhältlich. Um eine mögliche Verwechslung der beiden Spritzengrößen und der damit verbundenen gefährlichen Komplikationen entgegenzuwirken sind die Spritzen mit unterschiedlich gefärbten Kappen gekennzeichnet (10).

Injektionsnadeln für Spritzen und Pens sind von 4-8 mm für erwachsene Patientinnen erhältlich. 4-5 mm lange Nadeln werden senkrecht ohne die Verwendung einer Hautfalte, ab 6 mm mit Verwendung einer Hautfalte eingestochen (10).

Eine Möglichkeit der Insulinapplikation stellen Insulinspritzen dar. Bei dieser Applikationsart wird das Insulin vor jeder Insulingabe durch die PatientInnen bzw. der Pflegeperson aus einer Durchstechflasche mit der vorgesehenen Spritze aufgezogen und anschließend appliziert (80).

Diese Applikationsart ist jedoch in den Industrieländern nur noch in seltenen Fällen gebräuchlich (Pflegeheim, Krankenhaus). Am häufigsten kommen vorgefertigte Applikationshilfen zum Einsatz: entweder in Form von Einmalpens mit einer Füllmenge von zumeist 300 Insulineinheiten, welche nur von einem Patienten verwendet werden dürfen und nach Aufbrauchen der vorgefüllten Insulinmenge entsorgt werden, oder herkömmlichen mehrfachverwendbaren Insulinpens, welche mit einer auswechselbaren Insulinpatrone befüllt werden.

Grundsätzlich sind Insulinpens mit einer besseren Compliance vergesellschaftet, da sie bequemer und einfacher zu bedienen sind. Aufgrund dieser Vorteile sind Insulinpens, unter PatientInnen in Europa, am meisten verbreitet (80).

Bei der Verwendung von NPH-Insulin ist zu beachten, dass der Pen vor Applikation mindestens 20-mal gleichmäßig gekippt werden muss, um eine homogene Vermischung zu erreichen. Dieser Vorgang ist bei anderen Basalinsulinen nicht notwendig. Da Patronen, Pens und Nadeln von unterschiedlichen Herstellern nicht miteinander kompatibel sind, würde die Standardisierung von Pens und Patronen die uneingeschränkte und sichere Verwendung von Insulin ermöglichen (10).

Wiederholte mehrmalige Injektionen an der gleichen Hautstelle können die Entwicklung einer Lipohypertrophie an jener Injektionsstelle begünstigen. An jener Stelle fällt die Insulinabsorption vermindert aus. Dieser Effekt kann eine Ursache für instabile Blutglukoseprofile sein. Um diesem Risiko vorzubeugen sollte darauf geachtet werden, Nadeln nach Gebrauch zu wechseln und zwischen Einstichstellen regelmäßig zu variieren (10).

Die Dosierung des Insulin bei Pens erfolgt durch ein Stellrad. Bei der Verwendung von niedrigen Insulindosen ist es bei manchen Pens möglich, halbe Einheiten zu verabreichen.

Um den Insulinbedarf abschätzen zu können dienen folgende Richtwerte (10):

- Basalinsulinbedarf: 0,7-1,0 IE/h oder 0,3-0,4 IE/kg Körpergewicht
- Bolusinsulin: 1,0-1,5 IE/10g Kohlenhydratmenge. Dies ist jedoch sehr stark abhängig von der individuellen Insulinempfindlichkeit und aktuellen Gegebenheiten wie zum Beispiel Sport oder Fieber.

Korrekturinsulin kann im Tagesverlauf von der Patientin/dem Patienten, um zwischenzeitlich erhöhte Blutglukosewerte auszugleichen, appliziert werden. Grundsätzlich gilt hier die Regel, dass eine Insulineinheit von normalem oder kurzwirksamen Insulin die aktuelle Blutglukose um 30-40 mg/dl senken kann (10). Auch hier ist die individuelle Insulinempfindlichkeit zu berücksichtigen und diese Werte können sehr variabel sein.

8.3.4 Therapieadhärenz

Adhärenz beschreibt in wie weit die Patientin/der Patient die vorgegebenen und gemeinsam beschlossenen Maßnahmen zur Erreichung von Therapiezielen einhält (81). Eine systematische Übersichtsarbeit von 2004 bezifferte die Adhärenz bei insulinpflichtigen Patientinnen mit Typ 2 Diabetes mellitus mit 62-64% (82).

Eine Studie von Peyrot et al. zeigte, dass eine Mehrheit der insulinpflichtigen DiabetikerInnen einzelne Insulininjektionen auslassen. Gründe dafür sind Beeinträchtigung im täglichen Leben, während der Arbeit, Schmerzen bei der Injektion und ein gesteigertes Schamgefühl (83). Flexible Therapieregime und eine Reduktion der Kosten konnten als Faktoren um die Adhärenz der PatientInnen gegenüber einer Insulintherapie zu steigern identifiziert werden (81).

Neue Methoden der Insulinabgabe (zum Beispiel Insulinpumpen) könnten einzelnen Aspekten dieser bekannten Problematik Abhilfe verschaffen.

9. Die Insulinpumpe

9.1 Geschichte

In den frühen 1960er Jahren begann die Erforschung von Systemen, die dem Körper kontinuierlich Insulin zuführen. Der Amerikaner Arnold Kadish entwickelte den ersten Prototypen eines Insulinabgabegeräts, das am Rücken getragen wurde und die Größe eines Rucksacks hatte. Diese Pumpe kam jedoch aufgrund der Größe und zweifelhafter Funktionalität nicht auf den Markt. Es wurde jedoch der Grundstein dafür gesetzt, praktikable Insulinabgabegeräte zu entwickeln. (84).

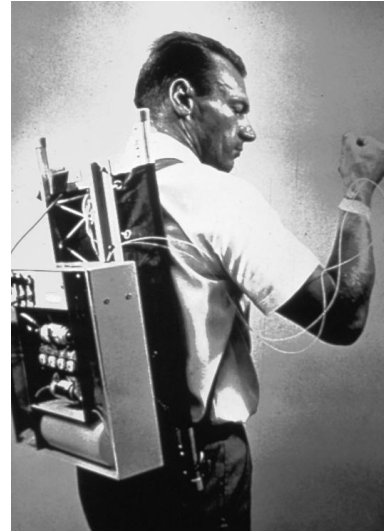


Abbildung 6 Arnold Kadish (117)

Erst Ende der 1970er Jahre waren es Keen und Pickup, vom Guy's Hospital London, die den ersten erfolgreichen praktischen Einsatz einer tragbaren Insulinpumpe bei PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus vermeldeten (85).

Eine der ersten kommerziellen Insulinpumpen (Autosyringe) wurde 1978 auf den Markt gebracht. Aufgrund der mangelnden Zuverlässigkeit (Risiken der Hypo- und Hyperglykämie sowie Ketoazidose) aber auch der unhandlichen Größe waren diese Pumpen nur einer sehr kleinen Patientengruppe vorbehalten. In den 1990er Jahren begann man die Fehlfunktionen der Insulinpumpen auszumerken und funktionellere Pumpen zu entwickeln (84).

Moderne Insulinpumpen haben in etwa die Größe eines Pagers. Sie sind benutzerfreundlich und bieten eine breite Palette an verschiedenen Optionen an (84). Der technische Fortschritt ermöglichte die Entwicklung von Pumpen mit zusätzlichen Optionen wie einem programmierbaren Speicher, erweiterten Sicherheitsvorkehrungen und Steuerung via Smartphone (84).

Insulinpumpe		Accu-Chek® Insight	Accu-Chek® Spirit Combo	Animas ® Vibe™	DANA Diabecare® R	Mylife Om- niPod® Patchpumpe	MiniMed Paradigm® VEO™
Hersteller		Roche Diagnostics	Roche Diagnostics	Animas	SOOIL/IME- DC	Ypsomed	Medtronic
Reservoirvolumen (ml)		2,0	3,15	2,0	3,0	2,0	1,8 bzw. 3,0 (je nach Modell)
Fernsteuerung		Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
Basalrate	Profile	5	5	4	4	7	3
	Stufen/Tag	24	24	12	24/48	24	48
	IE/h	0,02–25	0,05–50	0,025–25	0,04–16	0,05–30	0,025–35
Bolusrechner		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Tabelle 4: Momentan erhältliche Insulinpumpen (86)

9.2 Funktionen der Insulinpumpe

Insulinpumpen bestehen aus einem Insulinreservoir, einem kleinen batteriebetriebenen und computergesteuerten Motor (zum Antrieb der Insulinverabreichung) und dem regelmäßig zu wechselnden Infusionsset. Die ins subkutane Fettgewebe platzierte Kanüle kann aus Teflon oder Stahl hergestellt sein (87). Von den Herstellern wird ein Wechsel von Stahlkanülen alle 48 Stunden empfohlen, Teflonkatheter können jedoch bis zu 72 Stunden verwendet werden. Teflonkanülen sind flexibler und bieten mehr Komfort bei Bewegungen, können jedoch in 15% der Fälle knicken und einen vorzeitigen Katheterwechsel notwendig machen (88).

Der Katheter muss bei regelmäßig neu gesetzt um Komplikationen wie Infektionen an der Einstichstelle, Okklusion des Katheters und einer Herabsetzung der Insulinwirkung vorzubeugen (86,89).

Das Reservoirvolumen der Insulinpumpe ist je nach Modell und Hersteller unterschiedlich groß (siehe Tabelle 4) und kann zwischen 1,8 ml (180 IE) bis zu 3,0 ml (300 IE) fassen. Die Gebrauchszeit der Ampullen ist abhängig von der Ampullengröße, dem täglichen Insulinbedarf der Patientin/des Patienten und der Empfehlung des Herstellers. Spätestens 30 Tage nach Anbruch sollte eine Insulinampulle jedoch verworfen werden. Eine Befragung von über 900 InsulinpumpenbenutzerInnen zeigte, dass der Ampullenwechsel im Durchschnitt nach 4,7 Tagen erfolgt (90).



Abbildung 7: Medtronic Minimed® Insulinpumpe (rechts) und Blutzuckermessgerät (links) (91).

Insulinpumpen werden üblicherweise mit kurzwirksamen Insulinanaloga gefüllt. Die kontinuierliche Insulinabgabe imitiert die physiologische Wirkung des Basalinsulins (92) und ersetzt die Verabreichung von Verzögerungsinsulin, die im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie durchgeführt wird (93). Unter der Verwendung von kontinuierlich zugeführten kurzwirksamen Insulinanaloga ließen sich bessere Blutzuckertagesprofile als unter einer Kombinationstherapie durch Insulin aspart und Insulin glargin nachweisen ohne gleichzeitig das Risiko für Hypoglykämien zu steigern (94).

Die initial festgelegte Basalrate kann in Abhängigkeit der unter intensivierter Insulintherapie verwendeten gesamt Tagesdosis von langwirksamen und kurzwirksamen Insulin, sowie des Körpergewichts der Patientin/des Patienten errechnet werden (95):

- Geschätzte Basalrate= $(0,5 \times \text{Gewicht})/2 \times 1/24$
- Geschätzte Basalrate= $(0,75 \times \text{tägliche Insulindosis})/2 \times 1/24$

Die konstant zugeführte Basalrate kann von der Patientin/dem Patienten in Abhängigkeit von körperlicher Betätigung, Wochentagen und aktuellen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Sport, Fieber oder Menstruation, individuell programmiert und gespeichert werden. Aufgrund dieser Funktion können PatientInnen mehrere verschiedene Basalratenprofile (variiert zwischen Modell und

Herstellern, siehe Tabelle 4) pro Tag verwenden. Auch stündliche Basalratenänderungen sind dadurch möglich. Mit den momentan verfügbaren Insulinpumpen lassen sich auch kleine Basalrate bis zu 0,02 IE pro Stunde verabreichen, was für die PatientInnen mehr Flexibilität bedeutet und vor allem in der Pädiatrie zwingend notwendig ist (91). Die Stufenschritte zur Adjustierung der Basalrate sind vom zuletzt eingestellten Wert abhängig. Bei der Insulinpumpe Combo der Firma Accu-Chek® erfolgen die Stufenschritte folgendermaßen: Bei einer vorangegangenen Basalrate zwischen 0,05 und 1,0 IE/h beträgt die Schrittweite 0,01 IE, zwischen 1,00 und 10,0 IE/h beträgt die Schrittweite 0,05 IE/h und zwischen 10,0 und 50,0 IE/h beträgt die Schrittweite 0,1 IE/h (96).

Bei Bedarf kann manuell ein Insulinbolus zum Abdecken von Mahlzeiten oder zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte abgegeben werden. Die Bolusdosis wird vom Benutzer vor dem Essen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert, der körperlichen Aktivität und der aufgenommenen Menge von Kohlenhydraten, bestimmt. Ein Korrekturbolus, zum Ausgleich erhöhter Blutzuckerwerte, kann zusätzlich abgegeben werden (92).

Die Stufenschritte zum Einstellen einer Bolusdosis betragen in der Regel 0,5 IE, können aber auch auf 0,1, 0,2, 1,0 oder 2,0 IE individuell programmiert werden. Die maximale Bolusmenge beträgt 25 IE (96).

Bei manchen Pumpen lässt sich auch die Abgabeform und/oder Dauer des Bolus steuern um die Insulinabgabe besser an den aktuellen Mahlzeiten-Bedarf (beispielsweise Pizza vs. Saft) anzupassen (84).

Die Hersteller verwenden unterschiedliche Namen für die gleichen Bolusformen (97):

1. single/quick/einfacher Bolus
2. geteilter Bolus (50% der Dosis sofort und 50% verspätet)
3. verzögerter (Roche Diagnostics)/square wave (Medtronic) Bolus
4. multiwave (Roche Diagnostics)/dual wave (Medtronic) Bolus

Die ersten zwei genannten Bolusformen sind nicht pumpenspezifisch und lassen sich auch mit subkutanen Injektionen nachahmen. Die Bolusformen 3. und 4. sind Besonderheiten einer Insulinpumpe. Durch sie ist es möglich, die

mahlzeitenabhängige Insulininfusion über einen Zeitraum zu verteilen. Dadurch lassen sich die postprandialen Blutzuckerwerte optimieren (97) .

Beim verzögerten/square wave Modus wird der Bolus über einen längeren Zeitraum abgegeben (84). Bei dieser Einstellung muss nicht nur die Bolusmenge sondern auch die Länge des Verabreichungszeitraums eingestellt werden. Dieser Bolustyp ist besonders für ausgedehnte, kohlenhydratreiche und schwer verdauliche Mahlzeiten geeignet (96). Bei einem multiwave/dual wave-Modus werden zwei Boli in einem Abstand von ein paar Stunden hintereinander appliziert (84). Dieser Modus eignet sich bei Mahlzeiten, die sowohl schnell als auch langsam verdauliche Kohlenhydrate enthalten (96).

Manche Insulinpumpen haben integrierte Dosierungsprogramme (Bolusrechner), die automatisch abschätzen können, über welchen Zeitraum die Wirkung des Insulins vom vorhergegangenen Bolus anhalten wird. Anhand des momentanen Blutzuckerwertes und der eingenommenen Mahlzeit können diese Pumpen auch berechnen, welche Insulindosis bei der nächsten Gabe verabreicht werden sollte (84). Diese Funktion sollte von der Patientin/dem Patienten immer kritisch überprüft werden und nicht dazu ermutigen, auf das selbständige Errechnen von Bolusdosen zu verzichten (93).

Herkömmliche Insulinpumpen können den Blutzuckerspiegel nicht messen. Sie sind sogenannte *open-loop* Systeme, bei denen von der Patientin/dem Patienten Blutzuckermessungen selbständig vorgenommen werden müssen (93).

Ein Schritt in Richtung *closed loop* System stellen sensorunterstützte Insulinpumpen (sensor augmented pumps) dar. Diese Insulinpumpen lassen sich kabellos mit einem Sensor verbinden, der kontinuierlich Glukosewerte im Unterhautfettgewebe misst. Dadurch kann die Patientin/der Patient über niedrige und zuvor definierte Blutglukosewerte alarmiert und die Insulinzufuhr gestoppt werden (86).

Diese *low glucose suspend* oder *threshold suspend* Funktion unterbricht die Insulininfusion ohne Zutun der Patientin/des Patienten für einen Zeitraum von zwei Stunden, um somit der Entwicklung einer symptomatischen Hypoglykämie vorzubeugen. Durch diese Funktion lassen sich Hypoglykämien effektiv reduzieren. Diese Systeme bekommen vor allem bei Patienten mit Neigung zu Hypoglykämien und Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, immer mehr Bedeutung (98). Eine

sensorgestützte Insulinpumpentherapie führte sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen im Vergleich zu einer herkömmlichen Insulintherapie zu einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung (99).

An der Entwicklung eines vollautomatisierten *closed loop* Systems (Abbildung 8), auch als *artificial pancreas* bezeichnet, wird zurzeit intensiv geforscht. Ein *closed loop* System besteht aus dem Glukosesensor, der Insulinpumpe und, einem Algorithmus, der die Insulinzufuhr steuert. Die große Herausforderung ist es, die Insulinabgabe automatisiert an Mahlzeiten, körperlicher Betätigung und Zeiten der unterschiedlichen Insulinempfindlichkeit (zum Beispiel Menstruation) anzupassen. Die Leistung und Verlässlichkeit von *closed loop* Systemen wird insbesondere von Ungenauigkeiten und zeitlichen Verzögerung der Blutzuckermessung sowie der Geschwindigkeit der Insulinabsorption limitiert (86,100).

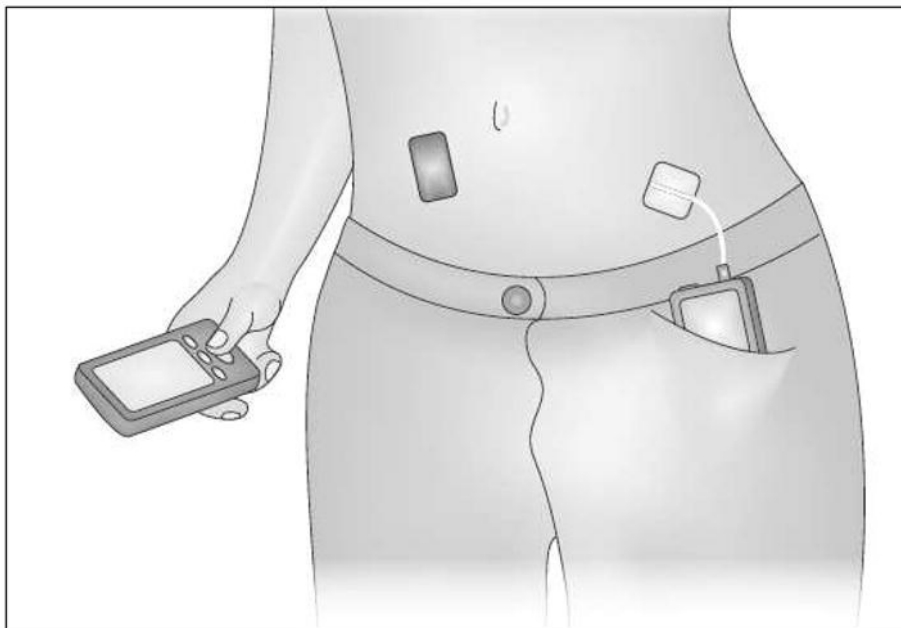


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines *closed loop* Systems (100) mit Insulinpumpe (rechts), Glukosesensor (dunkles Rechteck links) und Algorithmus-Steuerung (wird in Hand gehalten).

9.3 Patchpumpen

Im Gegensatz zu herkömmlichen Insulinpumpen werden Patchpumpen direkt auf die Haut aufgeklebt und stehen durch einem kurzen Katheter mit dem Unterhautfettgewebe in Verbindung. Die derzeit einzig zugelassene Patchpumpe ist OmniPod® der Firma Ypsomed (siehe Abbildung 9). Die Applikation des Katheters erfolgt über eine Fernbedienung mit der die Pumpe auch bedient wird. Patchpumpen sind wasserdicht und müssen vor dem Duschen oder Baden nicht entfernt werden (86).

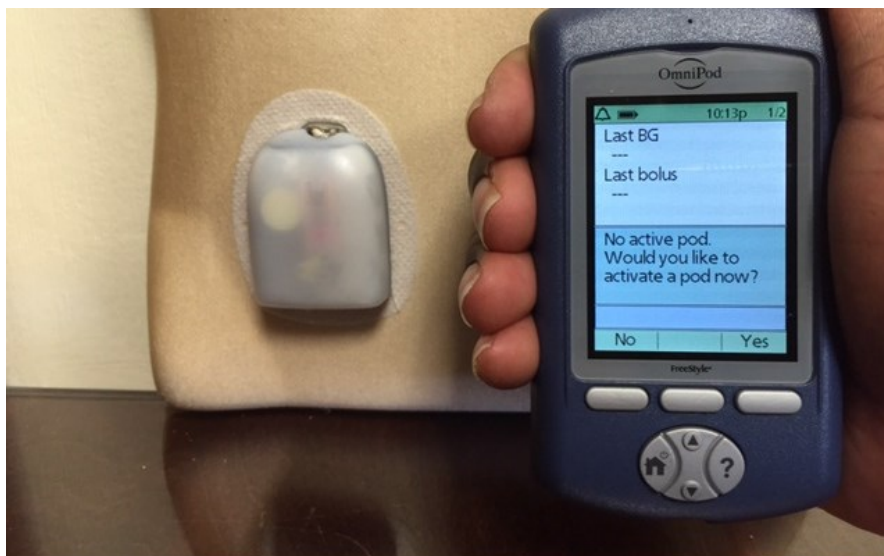


Abbildung 9: Die Patchpumpe OmniPod® (91)

9.3 Potentielle Gefahren der Insulinpumpentherapie

Eine Therapie mit einer Insulinpumpe birgt auch einige potentielle Gefahren auf die die PatientInnen vorbereitet werden müssen um gegebenenfalls Maßnahmen zu setzen. Mögliche Komplikationen können zum Beispiel sein: aufgrund von Diskonnektion oder Okklusion unterbrochene Insulininfusion, Dislokation der Kanüle, Lufteinschlüsse im Schlauchsystem, Verwendung von abgelaufenem Insulin oder Bildung von Insulinkristallen im System. Alle genannten Komplikationen münden in einer reduzierten Insulinabsorbtion und –wirkung und der damit verbundenen

erhöhten Gefahr der Entwicklung einer diabetischen Ketoazidose (89). Deswegen wird den PatientInnen ausdrücklich empfohlen jederzeit einen Insulinpen mitzuführen (93).

9.4 Indikationen zur Insulinpumpentherapie

Der Einsatz einer Insulinpumpentherapie kann bei persistierend hohen HbA1c-Werten zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle in Betracht gezogen werden (10). Weitere Indikationen können eine ausgeprägte Neigung zu Hypoglykämien und Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sein. In diesen Fällen bietet sich die Kombination mit einem Glukosesensor an. PatientInnen die einen erhöhten Insulinbedarf in den Morgenstunden aufweisen (Dawn-Phänomen) können auch von einer Insulinpumpentherapie profitieren. Der Wunsch der Patientin/des Patienten (vor allem Kinder) nach mehr Flexibilität im Therapieregime stellt eine der Hauptindikationen für den Einsatz einer Insulinpumpe dar (93).

Mindestanforderungen an die PatientInnen sind der routinierte Umgang mit der bestehenden Insulintherapie, die Motivation an Pumpen-Schulungen teilzunehmen, regelmäßige Blutzuckerselbstmessungen (mindestens fünf pro Tag) durchzuführen und Blutzuckerwerte sowie abgegebene Insulindosen zu protokollieren. Zusätzlich sind regelmäßige ambulante Kontrollen erforderlich (93).

9.4 HbA1c-Reduktion unter Insulinpumpentherapie

Die Ergebnisse mehrerer Metaanalysen zeigten, dass der durchschnittliche HbA1c-Wert, bei PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus, unter dauerhafter Insulinpumpentherapie im Gegensatz zur Therapie mit multiplen täglichen Injektionen um 0,5-0,6% gesenkt werden konnte (101–103). Die größte Reduktion konnte bei PatientInnen mit den höchsten HbA1c-Ausgangswerten erzielt werden (104).

Wird eine Insulinpumpe mit einem Blutzuckersensor kombiniert, lassen sich bessere HbA1c-Werte (7,7% vs. 8,3%) als unter alleiniger Insulinpumpentherapie erzielen (105).

Die Verwendung von externen Insulinabgabegeräten bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus ist umstritten.

Eine Insulinpumpentherapie wird zurzeit grundsätzlich als Therapieoption für PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus nicht empfohlen. Der Grund dafür ist, dass die wenigen randomisierten kontrollierten Studien, die eine Insulinpumpentherapie mit einer Therapie durch multiplen täglichen Injektionen bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus verglichen, kaum überzeugende Beweise für die Effizienz von Insulinpumpen bei dieser Form des Diabetes mellitus, lieferten wie eine Metaanalyse von Pickup et al. zeigt (106).

So zeigen Raskin et al. keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieformen, Berthe et. al. jedoch schreiben der Insulinpumpentherapie eine bessere Kontrolle der Blutzuckereinstellung zu (107,108).

Reznik et al. konnten aber nun erstmals in einer groß angelegten randomisierten kontrollierten Studie (OpT2mise) zeigen, dass eine Insulinpumpentherapie eine sichere und nützliche Therapieoption bei Typ 2 Diabetes mellitus darstellt. 331 Patienten mit HbA1c-Werten zwischen 8,0% und 12,0% wurden randomisiert. 168 PatientInnen erhielten eine Therapie mit einer Insulinpumpe und 163 erhielten eine intensive Insulintherapie mittels Pens. Auffällig ist, dass insgesamt 128 Patienten, die sich gleichmäßig auf die Therapiegruppen aufteilten, milde kognitive Einschränkungen aufwiesen (109).

Das Ergebnis zeigte, dass im Vergleich zu der Gruppe unter multiplen täglichen Injektionen, das Kollektiv unter Insulinpumpentherapie eine um 0,7% größere HbA1c-Reduktion aufwies. Zusätzlich konnte in der Insulinpumpen-Gruppe die mittlere 24 Stunden Blutglukosekonzentration reduziert und eine signifikante Einsparung an Insulin erzielt werden (109). Ob sich dieses Ergebnis, das in einem sehr speziellen PatientInnenkollektiv erzielt wurde, auch auf eine größere Anzahl an PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus umlegen lässt, müssen weitere Studien untersuchen und beweisen.

9.5 Hypoglykämie unter Insulinpumpentherapie

Über Hypoglykämien unter Insulinpumpentherapie liegen unterschiedliche Ergebnisse vor.

Während Jeitler et al. keine statistisch signifikante Reduktion von Hypoglykämien zwischen einer Therapie durch eine Insulinpumpe und einer intensivierten Insulintherapie mit mehrfachen täglichen Injektionen nachweisen konnten (110), zeigten Pickup et al. in einer Metaanalyse, dass sich bei PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus unter Insulinpumpentherapie, die Anzahl schwerer Hypoglykämien deutlich reduzieren ließ (101).

Reznik et al. zeigten im Zuge der OpT2mise-Studie (109), dass im Kollektiv unter Pumpentherapie keine einzige schwere Hypoglykämie, im Gegensatz dazu unter den PatientInnen unter mehrfachen täglichen Insulininjektionen, ein Fall von schwerer Hypoglykämie aufgetreten ist.

Allerdings zeigte eine Analyse von randomisierten kontrollierten Studien, die sowohl PatientInnen mit Typ 1 als auch Typ 2 Diabetes mellitus aller Altersklassen unter Insulinpumpentherapie einschlossen, dass, aufgrund der Problematik der unterschiedlichen Definitionen der schweren Hypoglykämie, sich keine Reduktionen von Hypoglykämien nachweisen ließen (110).

9.6 Lebensqualität und Psychosoziale Faktoren

Unter Verwendung eines validierten Fragebogens zu Lebensqualität, dem „Diabetes-Specific Quality of Life Scale“ (DSQOLS), gaben 50 erwachsene PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus, die von einer intensivierten Insulintherapie auf CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) umgestellt wurden, nach einem Zeitraum von 4 Jahren, eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität an (111).

DeVries et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus unter Pumpentherapie, im Vergleich zu jenen unter Injektionstherapie, in punkto „general und mental health“, eine deutlich bessere Bewertung abgaben (112).

Allerdings konnten Barnard et al. im Zuge einer systematischen Übersichtsarbeit, die 17 Studien zu dem Thema Lebensqualität unter CSII miteinander verglich, keinen

starken Beweis finden, der für oder gegen eine Verbesserung der Lebensqualität unter Insulinpumpentherapie, spricht (113).

9.10 Barrieren der Insulinpumpentherapie

Für PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus kommen nur in wenigen Ländern, wie zum Beispiel in der Schweiz, Israel und Frankreich, die Versicherungsträger für die Kosten auf (114).

Eine Hürde für den Einsatz von Insulinpumpen bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus könnte das durchschnittlich höhere Alter dieser PatientInnen darstellen. Das PatientInnenkollektiv ist gewöhnlich, im Vergleich zu PatientInnen mit Typ 1 Diabetes mellitus, älter. Faktoren wie Technophobie, reduzierte Sehkraft, Ungeschicklichkeit und kognitive Einschränkungen könnten die Bedienung einer Insulinpumpe erschweren. Simplere, weniger technisch herausfordernde, so genannte einfache Insulinabgabegeräte wie unter anderem simple Patchpumpen, die direkt durch selbstklebende Elemente am Körper angebracht werden und durch eine integrierte Kanüle mit dem subkutanen Fettgewebe in Verbindung stehen, könnten eine geeignete Option für PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus darstellen (106).

Eine fragliche Kosteneffizienz der Insulinpumpe gegenüber MDI muss ebenfalls noch genauer untersucht werden. Jedoch konnte bereits in manchen PatientInnengruppen eine Einsparung an Insulin bewiesen werden (115).

10.PAQ®

PAQ® ist ein kleines (50 x 70 x 17mm), aus zwei Komponenten bestehendes, Insulinabgabegerät der US-amerikanischen Firma CeQur.

10.1 Bestandteile

10.1.1 Insulinreservoir

Das Insulinreservoir ist ein steriles Einmalprodukt und dient zur Aufbewahrung und sukzessiven Verabreichung von kurzwirksamem Insulin. Dieses wird über eine zuvor festgelegte Basalrate (Basalraten 20, 24, 32, 40, 50 und 60 Insulineinheiten/24 Stunden), über einen Zeitraum von 72 Stunden kontinuierlich an den Körper abgegeben. Die Geräte sehen unabhängig von der Basalratenmenge gleich aus. In der CQR14002 Studie wurden folgende Basalraten angewandt: 20, 24, 32, 40, und 50 Insulineinheiten/24 Stunden.



Abbildung 10 Das Insulinreservoir

Am Seitenrand des Reservoirs befindet sich der Bolusknopf. Pro Knopfdruck werden zwei Insulineinheiten, zusätzlich zur laufenden Basalrate, abgegeben.

PAQ® muss vor jeder Neuanlage von der benutzenden Person, selbstständig mit Insulin befüllt werden. Zu diesem Zweck befindet sich eine Füllöffnung an der Rückseite des Reservoirs. Das Insulin wird je nach Insulinbedarf der Patientin/des Patienten mittels einer mitgelieferten Einzelspritze durch die Füllöffnung in das Reservoir gefüllt. Die Füllmenge errechnet sich aus der gewählten Basalrate und dem durchschnittlich benötigtem Bolusinsulin pro Tag. Dieser Wert wird mit 3 multipliziert (72 Stunden Tragedauer). Zusätzlich werden 70 Insulineinheiten als Reserve addiert. Nachdem das Reservoir mit Insulin befüllt wurde, muss der Bolusknopf dreimal tief durchgedrückt werden, um das Schlauchsystem in der Pumpe zu entlüften.

Das Insulinreservoir wird aus hygienischen Gründen alle 3 Tage gewechselt und ist über den normalen Hausmüll zu entsorgen.

6.2.2 Füllhilfe

Zum Befüllen des Insulinreservoirs wird eine 5 ml Einmalspritze verwendet. Dazu wird die benötigte Insulinmenge aus einer Insulin-Ampulle aufgezogen und in das Reservoir gefüllt.

6.2.3 Die Meldeeinheit

Die Meldeeinheit (Messenger) ist mehrfach verwendbar. Sie wird auf das Insulinreservoir gesteckt und dient zum Monitoring von Fehlfunktionen. Des Weiteren gibt der Messenger wichtige Informationen über den aktuellen Füllungsstatus und den Batteriestand (siehe Abbildung 11). Die Höhe der Basalrate ist unabhängig von der Meldeeinheit und wird lediglich durch das ausgewählte Reservoir bedingt. Mit einer Meldeeinheit können, je nach ärztlicher Anordnung, verschiedene Basalraten verwendet werden, bis die passende Basalrate erreicht wurde.

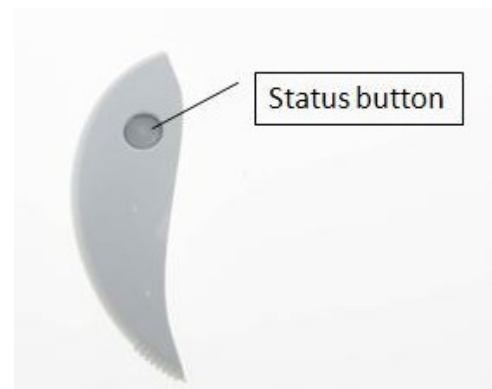


Abbildung 11 Die Meldeeinheit

6.2.4 Setzhilfe

Mit der Setzhilfe, die an das Insulinreservoir angebracht wird, lässt sich die Kanüle in das Unterhautfettgewebe einführen. Per Knopfdruck penetriert eine federgespannte Stahlnadel die Haut und platziert die Teflon-Kanüle. Die Nadel zieht sich wieder zurück, die Setzhilfe wird abmontiert und von der Patientin/dem Patienten entsorgt.

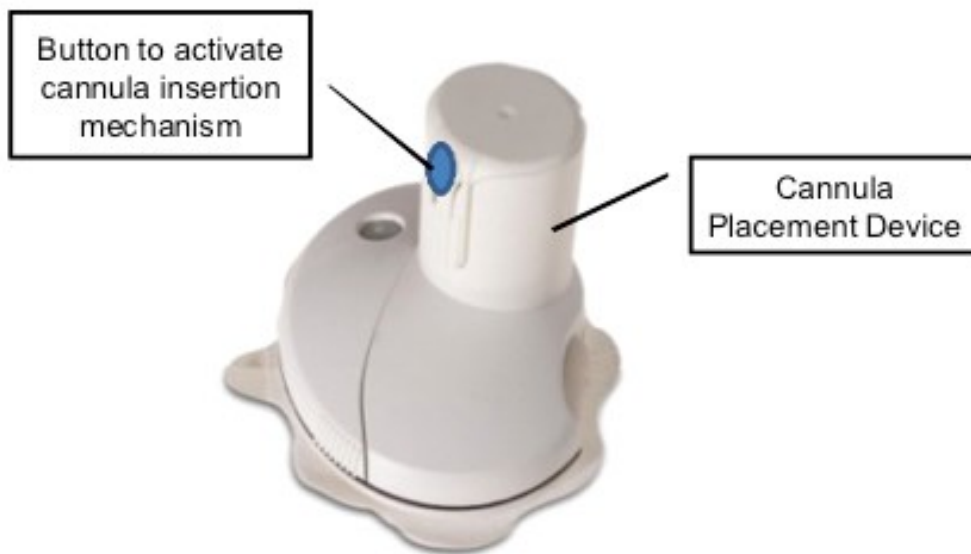


Abbildung 12: Setzhilfe und zusammengesetzte PAQ®

6.3 Funktionsweise

Im Inneren der Pumpe befinden sich eine Elastomerblase, die den Insulinfluss vorantreibt und ein Kapillarsystem, das die Flussgeschwindigkeit und -richtung des Insulins bestimmt.

Nachdem die Meldeeinheit und das Insulinreservoir zusammengeführt wurden, überprüft sie alle 10 Minuten das Insulinabgabegerät auf Fehlfunktionen. Wird an 10 aufeinanderfolgenden Sicherheitschecks ein Problem festgestellt, informiert die Meldeeinheit, bei Drücken des Statusknopfes, durch ein Vibrationsmuster, die Patientin/den Patienten über einen Defekt. Durch Betätigung des Statusknopfes kann jederzeit Auskunft über den Zustand der Pumpe gewonnen werden. Bei ordnungsgemäßer Erstinstallation erscheint ein grünes Licht unter dem Statusknopf und neben einer Vibration ist auch ein heller Ton zu hören. Bei regulärer Funktion ist in den ersten 48 Stunden, bei Betätigen des Statusknopfes, eine Vibration zu spüren. Nach 48 Stunden wird die Patientin/der Patient durch zwei Vibrationen daran erinnert, die Pumpe in 24 Stunden zu wechseln. Nach 66 Stunden Tragezeit, also

sechs Stunden bevor das Device spätestens gewechselt werden muss, sind auf Abruf drei Vibrationen zu vernehmen. Vier Vibrationen treten dann auf, wenn entweder die 72 Stunden Tragedauer überschritten wurden oder ein Fehler erkannt wurde. Im Falle von 4 ausgesendeten Vibrationen ist die Pumpe zwingend zu wechseln, auch wenn die 72 Stunden noch nicht vorüber sind.

	Meldung	Vibrationen	Licht	Ton	Beschreibung
Status des Insulin-Reservoirs (Wenn Sie die Status-Taste drücken)	System OK	Einzelne, kurze Vibration ~~~	Grün	Freundlicher Ton	PaQ arbeitet, die einzige Meldung in den ersten 2 Tagen
	1 Tag Insulinvorrat im Insulin-Reservoir	2 kurze Vibrationen ~~~	Kontrollleuchte aus	Kein Ton	2 Tage (48 Stunden) sind verstrichen. Bereiten Sie sich darauf vor, das Reservoir innerhalb von 24 Stunden (1 Tag) zu ersetzen.
	Insulin-Reservoir innerhalb von 6 Stunden ersetzen	3 kurze Vibrationen ~~~	Kontrollleuchte aus	Kein Ton	Fast drei Tage (66 Stunden) sind verstrichen. Ersetzen Sie das Reservoir innerhalb von 6 Stunden.
	Insulin-Reservoir sofort ersetzen	4 kurze Vibrationen ~~~	Kontrollleuchte aus	Kein Ton	Entweder sind drei Tage verstrichen, das Gerät ist blockiert oder der Insulinvorrat geht zu Ende. Insulin-Reservoir sofort auswechseln.
Batteriestatus der Meldeinheit (Wenn mit der Insulin-Reservoir verbunden)	System OK	Einzelne, kurze Vibration ~~~	Grün	Freundlicher Ton	Die Batteriedauer ist für die Verwendung ausreichend.
	3 Tage Batteriekapazität vorhanden	Keine Vibration	Gelb	Alarmton	Die Meldeinheit in 3 Tagen ersetzen.
	Meldeinheit ersetzen	Anhaltende Vibration ~~~~	Kontrollleuchte aus	Kein Ton	Ersetzen Sie die Meldeinheit, bevor Sie PaQ wieder verwenden.
Ersetzen Sie die Meldeinheit	Defekte Meldeinheit	Keine Vibration	Kontrollleuchte aus	Kein Ton	Ersetzen Sie die Meldeinheit, bevor Sie PaQ wieder verwenden.

Abbildung 13: Mögliche Statusmeldungen

Wenn das fertig zusammengesetzte und mit Insulin befüllte Insulinabgabegerät an der Patientin/dem Patienten angebracht wird, gibt es kontinuierlich Insulin in das Unterhautfettgewebe ab. Sicherheitsklappen verhindern das Zurücklaufen von Insulin. Die durchschnittliche Basalflussrate von PAQ® war sehr exakt. Die maximale Abweichungen in präklinischen Untersuchungen betragen $\pm 10\%$ der beabsichtigten Basalrate.

Sensoren am Gerät kontrollieren, ob der Fluss des Insulins in die richtige Richtung erfolgt. Wird ein fehlerhafter Fluss (zu hoher Druck wegen Okklusion oder zu niedriger Druck wegen zu geringer Füllung) von den Sensoren registriert, wird diese Information an die Meldeinheit weitergeleitet. Die Meldeinheit gibt nun die Nachricht „Insulinreservoir sofort wechseln“ (vier Vibrationen) beim Drücken des Statusknopfes an den Benutzer weiter.

Beim Betätigen des Bolusknopfes wird ein Bolus von 2IE ($\pm 5\%$) abgegeben.

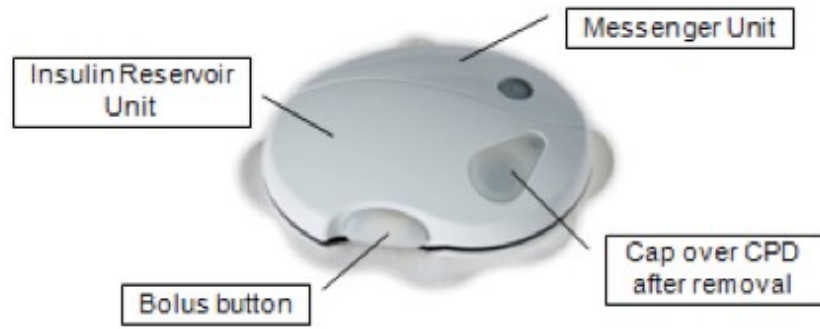


Abbildung 14: Zusammengesetzte und einsatzbereite PAQ®

7. Eine prospektive, monozentrischen Studie zur Bewertung der Effektivität, Sicherheit und des PatientInnen dokumentierten Outcomes der Insulinabgabe durch PaQ® bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus

7.1 Primärziel der Studie

Das Primärziel ist die Evaluierung der Leistung und Effizienz von PAQ®, gemessen anhand des HbA1c-Wertes nach 12-wöchiger Behandlung von PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus, die mit mindestens 2 Insulininjektionen pro Tag eingestellt waren.

7.2 Sekundärziele der Studie

Die Sekundärziele sind die Evaluierung von:

1. der Umstellung von Basis-Bolustherapie auf PAQ® gemessen an:
 - der Anzahl der benötigten PAQ® Basalraten um die angestrebten Nüchternblutglukosewerte zu erreichen
 - der Anzahl der Tage um die korrekte Basalrate zu identifizieren
2. der Effektivität einer Basis-Bolustherapie unter PAQ® über einen Zeitraum von 12 Wochen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gemessen an:
 - den Blutzuckerselbstmessungen (SMBG, 7-Punkt-Profilen) gemessen jeweils direkt vor sowie 2 Stunden nach den Mahlzeiten und zur Schlafenszeit
 - der Insulintagesdosis (Basalinsulin-, Bolusinsulin- und Gesamttagesdosis)

- dem Körpergewicht vor und nach der Therapie mit PAQ®
3. dem Effekt der PAQ®-Therapie auf die PatientInnenzufriedenheit anhand von 3 validierten Fragebögen:
 - Barriers to Insulin Therapy (BIT)-Fragebogen
 - Diabetes Treatment Satisfaction (DTSQs)-Fragebogen
 - Short Form-36 Health Survey (SF-36)-Fragebogen
 4. von Fehlfunktionen und Bedienungsfehlern und deren Korrelation mit unerwünschten Ereignissen (adverse events)
 5. der Sicherheit von PAQ® gemessen an:
 - dem Auftreten und der Schweregrade der unerwünschten Ereignisse
 - der Anzahl und der Schweregrade von Hypoglykämien (Blutglukose ≤ 70 mg/dl)
 - dem Auftreten und der Schweregrade von Hautirritationen und Infektionen an der Einstichstelle

7.3 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive offene, monozentrische, unkontrollierte Studie um die Effektivität, Sicherheit und Vorteile der Basis-Bolustherapie mit PAQ® bei PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus zu beurteilen.

15 PatientInnen die unter Basis-Bolusinsulin oder Mischinsulin-Therapie, in Kombination mit oralen Antidiabetika und/oder GLP-1-Rezeptor Agonisten, keine zufriedenstellenden HbA1c-Werte ($HbA1c \geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$) erreichten, starteten eine Basis-Bolusinsulintherapie mit PAQ®. Als Insulin kam das kurzwirksame Insulinanalogon Novorapid (Insulin Aspart, Novo Nordisk, Kopenhagen, Dänemark) zur Anwendung.

Eine bestehende Therapie mit oralen Antidiabetika oder GLP-1-Agonisten wurde über die Studiendauer fortgesetzt. Lediglich Sulfonylharnstoffe mussten aufgrund des hypoglykämischen Potentials abgesetzt werden.

Die Studie verlief in 3 Phasen:

1. Screening/Baseline Phase:

Dauer: 1 Woche (+/-2 Tage). Vor jeder studienspezifischen Handlung wurden die Teilnehmer ausführlich über die Inhalte und den Ablauf der Studie aufgeklärt. Nach schriftlichem Einverständnis der Patienten wurden die Einschlusskriterien geprüft. Wenn die Einschlusskriterien zutrafen, bekamen die TeilnehmerInnen ein Blutzuckermessgerät und ein Blutzuckertagebuch ausgehändigt, um Blutzuckerwerte und verabreichte Insulindosen zu dokumentieren. Die TeilnehmerInnen wurden angehalten, vor der Umstellung auf PAQ[®] (Tag 0), zwei 7-Punkt-Blutzuckerprofile bis zur nächsten Visite an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen, durchzuführen. In dieser ersten Woche wurden die Blutzuckerwerte der TeilnehmerInnen unter der bestehenden Therapie evaluiert.

2. Übergangsphase/Umstellung auf PAQ[®]:

In dieser Periode wurden die TeilnehmerInnen von der bestehenden Insulintherapie auf eine Basis-Bolustherapie mit PAQ[®] umgestellt. Diese Studienphase betrug mindestens 6 und maximal 15 Tage. Eine adäquate Blutzuckereinstellung, gemessen an den Nüchternblutzuckerwerten, über zwei aufeinanderfolgenden 3-Tages-Trageepisoden mit PAQ[®] unter der zuvor bestimmten Basalrate, war notwendig, damit die TeilnehmerInnen in die Behandlungsphase eintreten konnten.

3. Behandlungsphase unter PAQ[®]:

Die Behandlungsphase dauerte 12 Wochen. In dieser Zeit wurde die Insulintherapie mit PAQ[®] durchgeführt. Die TeilnehmerInnen besuchten alle 4 Wochen das Studienzentrum. Eine Woche vor der jeweils nächsten Visite wurden die TeilnehmerInnen telefonisch kontaktiert und daran erinnert,

innerhalb von drei Tagen vor der Visite, an zwei Tagen, 7-Punkt-Blutzuckerprofile zu messen und zu dokumentieren.

Baseline	Transition to PaQ	PaQ Treatment
		
1 week	1 – 2 weeks	12 weeks (monthly visits)

Abbildung 15: Studienzeitplan. Die Studie bestand aus einer einwöchigen Eingangsphase, einer 1–2 wöchigen Umstellungsphase und einer 3-monatigen Behandlungsperiode

7.3.1 Einschlusskriterien

- Alter über 18 Jahre
- Diagnose eines Typ 2 Diabetes mellitus seit mindestens 6 Monaten
- HbA1c $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$
- Bestehende Therapie mit Basis- und Bolusinsulin oder Mischinsulin mit zumindest zwei Insulininjektionen pro Tag und keine Veränderung der oralen Antidiabetikatherapie in den letzten acht Wochen vor Studienstart

7.3.2 Ausschlusskriterien

- Incompliance bei der aktuellen Diabetestherapie und/oder den Blutzuckermessungen
- Einnahme von Sulfonylharnstoffen in den letzten zwei Monaten
- BMI $>40 \text{ kg/m}^2$
- zwei oder mehr Episoden der schweren Hypoglykämie in den letzten 6 Monaten mit Benötigung von Fremdhilfe

- Infektionen oder Hautirritationen am Bauch
- Bekannte Pflasterallergie
- Bestehende Therapie mit Glukokortikoiden
- Schwere Erkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankungen, auffällige Laborbefunde, Krankengeschichte) die gegen eine erfolgreiche Beendigung der Studie sprechen würden

7.4 Statistische Methoden und Analyse

Die evaluierbare Studienpopulation umfasst alle PatientInnen die 12 Wochen an der Studie teilnahmen.

Um die Patientenzufriedenheit statistisch erfassen zu können, wurden der BIT (Barriers to Insulin treatment), der DTSQc (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) und der SF-36 (Short Form36) Fragebogen verwendet.

7.5 Resultate

15 TeilnehmerInnen wurden in die Studie eingeschlossen. 3 TeilnehmerInnen (20%) wurden nach Therapiebeginn exkludiert und 12 TeilnehmerInnen (90%) beendeten die gesamte Studie.

TeilnehmerInnen	Gesamt N=15 (%)
Eingetreten	15 (100)
Ausgetreten	3 (20)
Abgeschlossen	12 (80)

Tabelle 5: Stichprobengröße

7.5.1 Baseline Charakteristika

Die Population war vorwiegend männlich (12 Personen = 80%). Das Durchschnittsalter betrug 63,2 Jahre (48,5 bis 73,0 Jahre). Das mittlere Gewicht belief sich auf 102,2 kg (SD=Standardabweichung 10,7) und der mittlere BMI (Body-Mass-Index) war 32,5 kg/m² (SD 4,2). Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 15,1 Jahre (SD 5,7). Bei der Baseline-Visite war das mittlere HbA1c 8,8% (SD 1,2) (72,1 mmol/mol (SD 12,9)) und reichte von 7,2% (55 mmol/mol) bis 11,0% (90 mmol/mol). 8 (53,3%) der 15 TeilnehmerInnen hatten eine diabetische Polyneuropathie, jeweils 3 TeilnehmerInnen (20%) hatten Mikroangiopathien im Sinne von Retinopathien und Nephropathien. Der durchschnittliche Kreatininwert betrug 1,0 mg/dl (0,6 bis 1,7 mg/dl). Die durchschnittliche tägliche Insulindosis war zu Beginn (Baseline) 64,2 IE (SD 20,3) und verteilte sich gleichmäßig auf das Basal- und Bolusinsulin der TeilnehmerInnen mit 31,0 IE (SD 10,3) und 33,2 IE (SD 17,6). Die durchschnittliche Anzahl an Insulininjektionen war 4,5 (SD 1,5), mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 9. Die Einschlusskriterien verlangten eine Vortherapie mit zumindest 2 Insulininjektionen pro Tag.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht der Baseline-Charakteristika.

Wert Statistik	Total N = 15	
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	63,2 (6,2)	
Min., max.	48,5, 73,0	
Geschlecht – n (%)		
Männlich	12 (80)	
Weiblich	3 (20)	
Ethnizität – n (%)		
Weiß	15 (100)	
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	102,2 (10,7)	
Min., max.	85,0, 120,0	
BMI (kg/m ²)		
Mittelwert (SD)	32,5 (4,2)	
Min, max	26,5, 39,7	
Diabetesdauer (Jahre)		
Mittelwert (SD)	15,1 (5,7)	
Min., max.	5,0, 26,0	
HbA1c (%)	(%)	mmol/mol
Mittelwert (SD)	8,8 (1,2)	72,1 (12,9)
Min., max.	7,2, 11,0	55,0, 97,0
Diabetes assoziierte Komplikationen		
Polyneuropathie	8 (53,3%)	
Retinopathie	3 (20,0%)	
Nephropathie	3 (20,0%)	
Serumkreatinin (mg/dl)		
Mittelwert (SD)	1,0 (0,3)	
Min., max.	0,6, 1,7	
Tägliche Insulindosis (IE)		
Basalinsulin (Mittelwert [SD])	31,0 (10,3)	
Bolusinsulin (Mittelwert [SD])	33,2 (17,6)	
Gesamtinsulinmenge (Mittelwert [SD])	64,2 (20,3)	
Anzahl der täglichen Injektionen		
Mittelwert (SD)	4,5 (1,5)	
min., max.	1,0, 9,0	

Tabelle 6: Demographische Daten und Baseline Charakteristika

7.3 HbA1c-Reduktion

Die primäre Zielgröße war die Veränderung des HbA1c (Bestimmung aus venösem Blut) nach 12 Wochen PAQ®-Therapie im Vergleich zur Ausgangsphase (Baseline). Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die HbA1c-Werte zu den Zeitpunkten der Ausgangsphase, Woche 8 und Woche 12. Es konnte eine statistisch signifikante Reduktion des HbA1c-Wertes, von 8,8% (SD 1,2) auf 7,3% (SD 0,6) ($\approx 1,5\%$ (SD 0,9), $P < 0,0001$), nach 12 Wochen erreicht werden. Bereits in Woche 8 zeigte sich eine signifikante HbA1c-Reduktion (von $\approx 1,37$ (SD 1,01), $P = 0,0006$) in 12 von 15 TeilnehmerInnen.

	Baseline	PAQ®-Behandlungswoche	
		8	12
N	15	12	15
Mittelwert (SD)	8,75 (1,18)	7,32 (0,63)	7,30 (0,64)
Median	8,74	7,14	7,46
Standardfehler	0,30	0,18	0,17
Veränderung zur Baseline			
N		12	15
Mittelwert (SD)		-1,37 (1,01)	-1,45 (0,93)
Median		-1,01	-1,37
Standardfehler		0,29	0,24
t-Test		$P = 0,0006$	$P < 0,0001$
Sign Rank Test		$P = 0,0005$	$P < 0,0001$

Tabelle 7: Änderung des HbA1c-Wertes (%) über den Studienzeitraum

Bei Woche 8 konnte für drei TeilnehmerInnen aufgrund deren Austritt aus der Studie kein HbA1c bestimmt werden

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die HbA1c-Werte der zu evaluierenden Population, die eine statistisch signifikante Reduktion von -1,53% (SD 0,97), $P = 0,0002$ erreichte.

	Baseline	PAQ®-Behlungswoche	
		8	12
N	12	12	12
Mittelwert (SD)	8,69 (1,29)	7,32 (0,63)	7,16 (0,61)
Median	8,51	7,14	7,32
Standardfehler	0,37	0,18	0,18
Veränderung zur Baseline			
N		12	12
Mittelwert (SD)		-1,37 (1,01)	-1,53 (0,97)
Median		-1,01	-1,37
Standardfehler		0,29	0,28
t-Test		<i>P</i> = 0,0006	<i>P</i> = 0,0002
Sign Rank Test		<i>P</i> = 0,0005	<i>P</i> = 0,0005

Tabelle 8: Änderung des HbA1c-Wertes (%) der evaluierbaren Population

Fasst man die Ergebnisse in der Einheit mmol/mol zusammen zeigte sich für die Population eine signifikante Reduktion des mittleren HbA1c von 15,8 mmol/mol (SD 10,2, $P < 0,0001$). Für die evaluierbare Population konnte ebenso eine signifikante Reduktion von -16,8 mmol/mol (SD 10,6, $P = 0,0002$) erreicht werden.

7.5.2 Umstellung auf PAQ®

Durchschnittlich dauerte es 9,1 Tage (SD 5,8), um die korrekte PAQ®-Basalinsulindosis zu identifizieren. Bei einem Teilnehmer dauerte, aufgrund von Terminkollisionen und einer zweimaligen Änderung der Basalrate, die Übergangsphase 24 Tage.

Am Ende der Übergangsphase waren die PAQ®-Basalraten (IE/Tag) wie folgt verteilt:

- 6,7% PAQ® 20
- 33,3% PAQ® 32
- 40% PAQ® 40
- 20% PAQ® 50.

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die Basalraten mit denen begonnen wurde und wie oft diese während der Übergangsphase geändert wurden.

Basalrate bei Baseline: 2. Visite	Basalrate am Ende der Übergangsphase						Anzahl der Änderungen			
	Total N (%)	20	24	32	40	50	0	1	2	>2
		U/Tag N (%)	U/Tag N (%)	U/Tag N (%)	U/Tag N (%)	U/Tag N (%)				
20 U/Tag	1 (6,7)	1 (6,7)	0	0	0	0	1	0	0	0
24 U/Tag	3 (20,0)	0	0	1 (6,7)	2 (13,3)	0	0	1	2	0
32 U/Tag	4 (26,7)	0	0	4 (26,7)	0	0	4	0	0	0
40 U/Tag	5 (33,3)	0	0	0	4 (26,7)	1 (6,7)	4	1	0	0
50 U/Tag	2 (13,3)	0	0	0	0	2 (13,3)	2	0	0	0
Gesamt	15 (100,0)	1 (6,7)	0	5 (33,3)	6 (40,0)	3 (20,0)	11	2	2	0

Tabelle 9: Änderungen der Basalrate

7.4 Nüchternblutzuckerwerte

Der mittlere Nüchternblutzuckerwert lag zur Baseline bei 183,9 mg/dl (SD 52,6). Die Werte verringerten sich in Woche 8 auf durchschnittlich 143,5 mg/dl (SD 26,3) und stiegen in Woche 12 auf durchschnittlich 154,6 mg/dl an. Die Veränderungen in Woche 4 ($P=0,0163$) und 8 ($P=0,0317$) waren gegenüber der Baseline-Nüchtern glukose statistisch signifikant.

	Baseline	Übergangsphase (6 bis 15 Tage)	Wochen unter PAQ®-Therapie		
			4	8	12
N	15	15	13	12	15
Mittelwert (SD)	183,9(52,6)	162,9 (45,3)	152,6 (57,5)	143,5 (26,3)	154,6 (45,0)
Median	196,0	173,0	135,0	140,0	158,0
SE	13,6	11,7	15,9	7,6	11,6
Veränderung zur Baseline					
N		15	13	12	15
Mittelwert (SD)		-21,1 (38,9)	-32,2 (41,5)	-40,2 (56,6)	-29,3 (6,9)
Median		-23,0	-31,0	-34,5	-45,0
SE		10,1	11,5	16,3	15,7
t-Test		$P=0,0548$	$P=0,0163$	$P=0,0317$	$P=0,0831$
Sign Rank Test		$P=0,0574$	$P=0,0459$	$P=0,0322$	$P=0,1354$

Tabelle 10: Zusammenfassung der Nüchternblutzuckerwerte

7.5 Blutzuckertagesprofil

Die Abbildung 16 zeigt die 7-Punkt-Blutzuckermessungen, unter Therapie durch PAQ® in Woche 12, verglichen mit der Baseline. Das Profil in Woche 12 zeigt niedrigere und stabilere Blutzuckerwerte. Es lies sich eine statistisch signifikante Reduktion ($P < 0,05$) der Plasmaglukose zu den Zeitpunkten „Nüchtern“, „nach dem Frühstück“, „vor dem Abendessen“, „nach dem Abendessen“ und „Schlafenszeit“ feststellen.

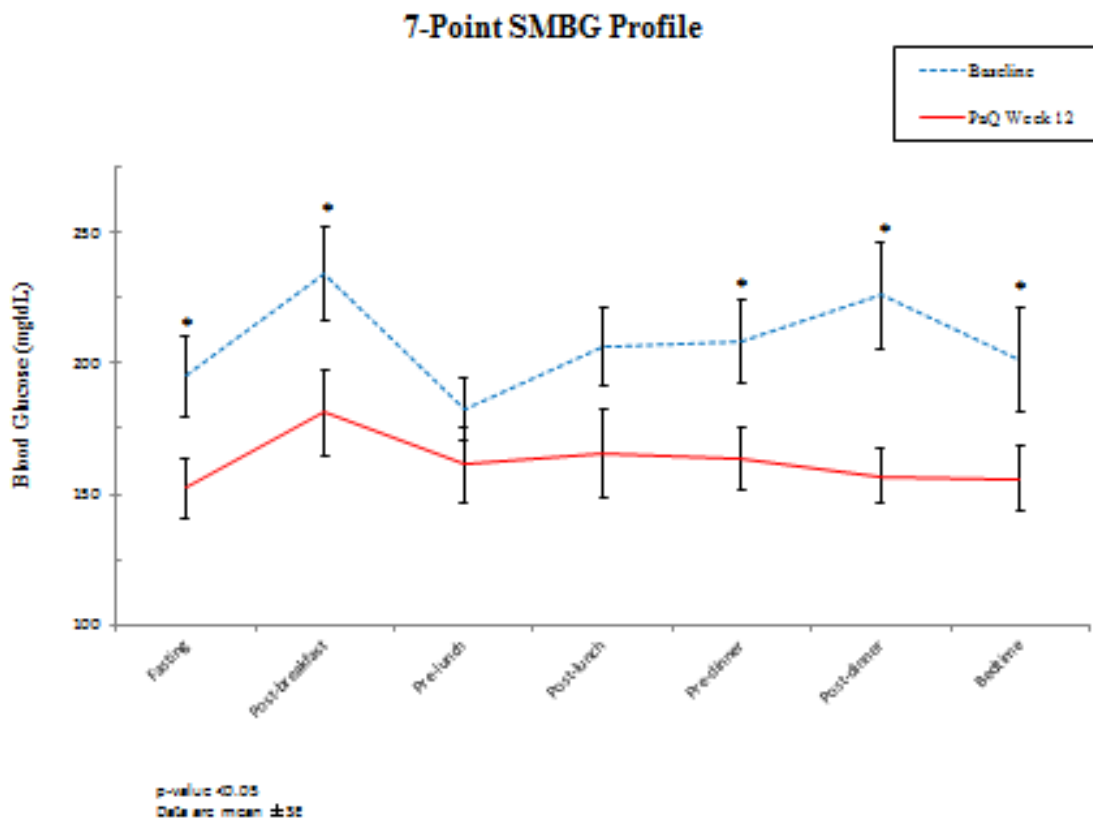


Abbildung 16: Blutzucker-Tagesprofil

7.6 Insulintagesdosis

Die Insulintagesdosis steigerte sich signifikant in den Wochen 8 und 12 ($P=0,0133$ und $P=0,0117$). Die mittlere Insulintagesdosis wurde um 19,5 IE (SD 22,4), von 64,2 IE (SD 20,3) zur Baseline auf 83,8 IE (SD 34,0) in Woche 12. Tabelle 11 gibt eine Übersicht der mittleren Insulintagesdosis.

	Baseline	Übergangsphase (6 bis 15 Tage)	PAQ®-Behandlungswoche		
			4	8	12
N	15	15	12	12	12
Mittelwert (SD)	64,2 (20,3)	71,2 (20,5)	69,0 (15,1)	77,9(27,7)	83,8(34,0)
Median	61,7	74,2	69,8	79,5	92,5
Standardfehler	5,2	5,3	4,3	8,0	9,8
Veränderung zur Baseline					
N		15	12	12	12
Mittelwert (SD)		7,0 (12,8)	4,7 (12,1)	13,7(16,1)	19,5(22,4)
Median		7,0	2,3	10,6	14,3
Standardfehler		3,3	3,5	4,6	6,5
t-Test		$P=0,0525$	$P=0,1999$	$P=0,0133$	$P=0,0117$
Sign Rank Test		$P=0,0637$	$P=0,2661$	$P=0,0068$	$P=0,0161$

Tabelle 11: Übersicht der Insulintagesdosen.

7.7 PatientInnenbezogene Ergebnisse

Um die PatientInnenzufriedenheit während der Behandlungsperiode erfassen zu können, wurden bei Visite 2 und Visite 6, jeweils drei Fragebögen von den PatientInnen ausgefüllt.

BIT-Fragebogen /Barrieren der Insulintherapie

Der Barriers-to-Insulin-Treatment-Fragebogen, kurz BIT, hinterfragt die Ängste und Bedenken, die mit einer Insulintherapie verbunden sind. Im Gesamtergebnis konnte eine generelle Reduktion der wahrgenommenen Barrieren festgestellt werden. Die größte Veränderung, verglichen mit den Ergebnissen zur Baseline ließ sich bei den Erwartungen der PatientInnen von einer Insulintherapie nachweisen. Konkret bevorzugten PatientInnen Insulin gegenüber oralen Antidiabetika, fühlen sich unter Insulintherapie besser und sicherer und sind davon überzeugt, dass eine Insulintherapie diabetesbedingte Folgeschäden verhindern kann. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Ängste vor Hypoglykämien unter PAQ[®], im Gegensatz zur vorbestehenden Insulintherapie, verringert werden konnten.

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQc)/Diabetesbehandlung-Zufriedenheit

Im Punkt wahrgenommener Hyperglykämien konnte eine statistisch signifikante Reduktion gegenüber dem Ausgangswert gezeigt werden (mittlerer Score -2,3 (SD 3,0), $P=0,0103$). Im Punkt wahrgenommener Hypoglykämien konnte eine moderate Reduktion festgestellt werden (mittlerer Score -0,8 (SD 2,7) und 3,5 (SD 7,3)).

Short Form – 36 Health Survey

Bei der Auswertung dieses Fragebogens, mit dem sich die Lebensqualität bewerten lässt, konnten keine signifikanten Änderungen im Vergleich von Visite 2 und Visite 6 festgestellt werden.

7.8 Sicherheit

7.8.1 Adverse Events

Keine Studienteilnehmerin/kein Studienteilnehmer hat die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Adverse Events, AE) abgebrochen. Es traten insgesamt 4 schwere AEs während der Studie auf, die aber nicht auf PAQ[®] zurückzuführen waren. Des Weiteren wurden 4 moderate AEs dokumentiert, von denen eines mit PAQ[®] assoziiert war. Dabei handelte es sich um eine Hautreaktion neben der Einstichstelle. 8 TeilnehmerInnen berichteten von insgesamt 12 milden AEs. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautirritationen im Bereich des Pflasters und Reaktionen an der Einstichstelle.

7.8.2 Hypoglykämien

Bei 12 TeilnehmerInnen (80%) wurden milde hypoglykämischen Episoden (Blutzucker <70 mg/dl) gemessen; 8 (53,3%) waren symptomatisch und 9 (60%) verliefen asymptomatisch.

2 TeilnehmerInnen (13,3%) wiesen Blutzuckerwerte <56 mg/dl auf; ein Teilnehmer mit, der andere Teilnehmer ohne Symptome.

7.8.3 Fehlfunktionen

Insgesamt wurde von 86 Fehlfunktionen von PAQ[®] berichtet. 12 davon wurden als Bedienungsfehler identifiziert. Eine einzige Fehlfunktion mündete in eine Nebenwirkung (Reaktion an der Einstichstelle).

Der Großteil der Fehlfunktionen betraf den Erinnerungsalarm (4 Vibrationen), der normalerweise auf einen Pumpenwechsel hinweisen soll und in diesen Fällen aus nicht identifizierbaren Gründen aufgetreten ist.

Die zweitgrößte Gruppe der Fehlfunktionen stellten Probleme mit der Haftung des Gerätes dar.

Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die vorgekommenen Fehlfunktionen.

Device Mangel	Bedienungsfehler	Fehlfunktion	AE
Stechhilfe			
Auslöseknopf lies sich nicht betätigen	-	2	0
Kanüle wurde nicht platziert	1	-	0
Füllung			
Nadel lies sich nicht einführen	-	8	0
Proband vergaß zu entlüften	2	-	0
Messenger			
4 Vibrationen vor 72 Stunden	0	41	0
Konstante Vibration	-	2	0
Messenger löste sich	-	1	0
Verriegelung brach ab	-	2	0
Befestigung			
Pflaster löste sich ab	1	10	0
Kanüle knickte ab	-	3	1
Device fiel herunter	8	-	0
Bolusknopf			
Lies sich nicht zum Entlüften drücken	-	3	0
Lies sich zu leicht drücken	-	1	-
Andere			
Schmerzen nach Injektion	-	1	0
Gesamt	12	74	1

Tabelle 12: Übersicht der Fehlfunktionen

7.9 Diskussion

Das Design der Studie wurde so gewählt um PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus, die sich mit schlechter Blutzuckerkontrolle unter Insulintherapie mit mindestens einer Injektion pro Tag präsentierten, sicher und einfach auf PAQ[®] umstellen zu können. 73% der TeilnehmerInnen konnten mit der anfänglich festgelegten Basalrate behandelt werden.

Die Therapie durch PAQ[®] führte nach Ende der 12-wöchigen Behandlungsperiode zu einer statistisch signifikanten Reduktion des mittleren HbA1c, von 8,7% auf 7,2 % (-1,53% (SD 0,97; $P=0,0002$)). Die Reduktion des HbA1c-Wertes lässt sich sowohl auf die Senkung der prä- sowie postprandialen Glukosewerte zurückführen.

Die höheren Insulindosen zwischen Woche 8 und Woche 12, im Vergleich zur Baseline, lassen sich in erster Linie auf eine größere Anzahl an abgegebenen Boli zurückführen. Diese Erkenntnis ist insbesondere deswegen interessant, da viele PatientInnen notwendige Insulininjektionen aus Schamgefühl in der Öffentlichkeit nicht durchführen (83). Unter PAQ[®] konnten diese ausgelassenen Insulininjektionen problemlos verabreicht werden.

Die Optimierung der Blutzuckereinstellung geht oft mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien einher. Während der Studie hatten 2 TeilnehmerInnen (13,3%) Blutzuckerwerte von <56 mg/dl, die sich bei einem Teilnehmer symptomatisch äußerten. Keiner der Teilnehmer benötigte Fremdhilfe im Rahmen der hypoglykämischen Episoden.

Die Ergebnisse der Fragebögen BIT und DTSQ fielen Großteils positiv aus. Die Interpretation ist jedoch aufgrund der kleinen Stichprobengröße limitiert. Die StudienteilnehmerInnen betonten in Interviews, die nach Studienabschluss geführt wurden, dass sie sich unter PAQ[®] besser und sicherer fühlten.

7.10 Zusammenfassung der Studie

Die Idee von PAQ[®] ist, eine sichere, verlässliche und einfach zu bedienende Alternative zu herkömmlichen Insulinpumpen, anzubieten.

Die gegenwärtige Studie zeigt hinsichtlich dieser Ansprüche folgende Ergebnisse:

- einfache Bedienung: Die Umstellung der TeilnehmerInnen von Insulininjektionen auf PAQ[®] war im Grunde genommen einfach. 73% der TeilnehmerInnen konnten mit der anfänglich festgelegten Basalrate über die gesamte Studiendauer behandelt werden.
- Sicherheit: Verbesserte Kontrolle des Blutzuckers ohne das Auftreten von schwerwiegenden Hypoglykämien.
Es traten keine Bedienungsfehler auf, die den TeilnehmerInnen Schaden zufügten. Es traten vorwiegend milde Nebenwirkungen auf, die auch bei einer Therapie mit anderen Insulinabgabegeräten zu erwarten wären.
- Effektivität: Eine klinisch relevante Reduktion der HbA1c-Werte konnte nach einer 12 wöchigen Behandlungsdauer mit PAQ[®] festgestellt werden.
Die Nüchternblutzuckerwerte konnten signifikant gesenkt werden. Diese Tatsache ist in erster Linie auf die verlässliche kontinuierliche Insulinzufuhr zurückzuführen.
Die Auswertung der selbstgemessenen Blutzuckertagesprofile (7-Punkt-Messungen) zeigte, dass sich für die TeilnehmerInnen unter PAQ[®] die Möglichkeit bietet, Insulinboli zu den Mahlzeiten effektiv abzugeben und glykämische Entgleisungen nach der Nahrungsaufnahme zu reduzieren.

8. Meinung von PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus zum Thema Insulinpumpen - eine ambulante Fragebogenerhebung

8.2 Studiendesign

Diese monozentrische Fragebogenerhebung wurde an der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. Es haben insgesamt 100 PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 daran teilgenommen. Das Kollektiv umfasste 50 PatientInnen mit bestehender Insulintherapie sowie 50 PatientInnen, die mit oralen Antidiabetika (Tabletten) und/oder durch diätetische Maßnahmen behandelt wurden. Unter Angabe von Alter, Geschlecht, Ethnizität, Bildungsstand, Diabetesdauer und aktuellem HbA1c-Wert wurden die PatientInnen gebeten, einen Fragebogen zum Thema Insulinpumpentherapie bei Typ 2 Diabetes mellitus auszufüllen. Der Fragebogen und der informed consent sind im Kapitel 15 (Appendix) zu finden.

8.2.1 Einschlusskriterien

- Alter über 18 Jahre
- Bestehender Typ 2 Diabetes mellitus
- Bestehende Basis-Bolustherapie oder diätetische/orale Diabetes-Therapie.
- Kein Vorwissen im Umgang und keine bereits stattgefundene Therapie mit Insulinpumpen (zum Beispiel im Rahmen von Studien)

8.2.2 Ausschlusskriterien

- Vorkontakt mit Insulinpumpen (zum Beispiel im Rahmen von Studien) oder laufenden Insulinpumpentherapien

8.3 Primärziel

Das Primärziel dieser Fragebogenerhebung war es, das Vorwissen, die Meinung, das Interesse, die Erwartungen und die Vorurteile gegenüber der Therapieform mit Insulinpumpen zu erfassen. Des Weiteren wurden die PatientInnen über ihre allgemeine Therapiemotivation befragt.

Diese Fragebogenerhebung dient dazu Zusammenhänge zwischen den Antworten und den epidemiologischen Daten Alter, Geschlecht, Bildungsstand, HbA1c-Wert und Diabetesdauer identifizieren zu können.

8.4 Statistische Methoden

Die zu evaluierende Studienpopulation umfasst alle 100 PatientInnen, die an der Fragebogenerhebung teilnahmen.

Die Fragen 1-3 erfragen das Vorwissen zur Insulinpumpentherapie. Die Fragen 4-11 zielen auf die Erwartungen und Anforderungen an diese Therapieform ab. Die Fragen 12-18 betreffen die allgemeinen Barrieren der Insulintherapie. Die Fragen 19-21 dienen dazu, die Therapiemotivation und Compliance abschätzen zu können. Bei jeder Frage bestanden jeweils vier Antwortkategorien (Ja, eher Ja, eher Nein und Nein).

Die Stichprobe wurde mittels Alter, Geschlecht, Bildungsstand, HbA1c-Wert und Diabetesdauer beschrieben. Anschließend erfolgte die Auswertung über IBM SPSS Statistics Version 22 durch Kreuztabellen (Chi²-Test). Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha=5\%$ festgelegt.

Die Fragen wurden hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Therapieform und der Diabetesdauer getrennt ausgewertet. Das HbA1c wurde dabei nicht berücksichtigt, da der Zielwert in Abhängigkeit von Alter und Komorbidität bei den TeilnehmerInnen unterschiedlich hoch angesetzt wurde. Eine Subgruppenanalyse von TeilnehmerInnen mit hohem und niedrigem HbA1c-Wert wurde deshalb nicht als sinnvoll erachtet.

Um die Ergebnisse besser interpretieren zu können wurden die TeilnehmerInnen zusätzlich in zwei Altersgruppen geteilt. Die Teilung erfolgte im statistischen Mittel (63.27 Jahre) um zwei gleichgroße Gruppen zu erhalten.

Bei statistisch signifikanten Unterschieden im Chi²-Test wurden die Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „eher Ja“, sowie „eher Nein“ und „Nein“ zusammengefasst ausgewertet, um deutlich zu machen, worin der Unterschied der Antworten liegt.

8.5 Resultate

Insgesamt wurden 100 PatientInnen (100%), 50 unter diätischer oder oraler antidiabetischer Therapie sowie 50 PatientInnen unter Insulintherapie, in die Studie eingeschlossen.

PatientInnen	Gesamt N = 100 (%)
Eingetreten	100 (100)
• Ohne Insulin	50 (50)
• Mit Insulin	50 (50)
Vorzeitig ausgetreten	0 (0)
Abgeschlossen	100 (100)

Tabelle 13: Stichprobengröße

8.5.1 PatientInnencharakteristika

Die Studienpopulation war vorwiegend männlich (71%). Das Durchschnittsalter betrug 63,3 Jahre, mit einem Maximum von 83 Jahren und einem Minimum von 32 Jahren. Die durchschnittliche Diabetesdauer belief sich auf 12,8 (SD 9,1) Jahre und reichte von 1 Jahr bis 50 Jahre.

Die Mehrheit der Studienpopulation (55%) gab als höchst abgeschlossene Ausbildung die Absolvierung einer Lehre an.

Der durchschnittliche HbA1c betrug 56,6 mmol/mol (SD 11,3). Das Spektrum reichte von 34 bis 95 mmol/mol (5,3% bis 10,8%).

Tabelle 14 und Abbildung 17 geben einen Überblick über die PatientInnencharakteristika.

Geschlecht		Diabetesdauer (Jahre)	HbA1c (mmol/mol)	Alter (Jahre)
männlich	N 71			
	Mittelwert	12,8 ± 8,5	55,4± 11,1	62,8± 10,5
	Minimum	1	34	32
	Maximum	38	90	82
weiblich	N 29			
	Mittelwert	12,8 ± 10,5	59,4 ±11,4	64,5 ± 10,8
	Minimum	1	43	36
	Maximum	50	95	82

Tabelle 14: PatientInnencharakteristika

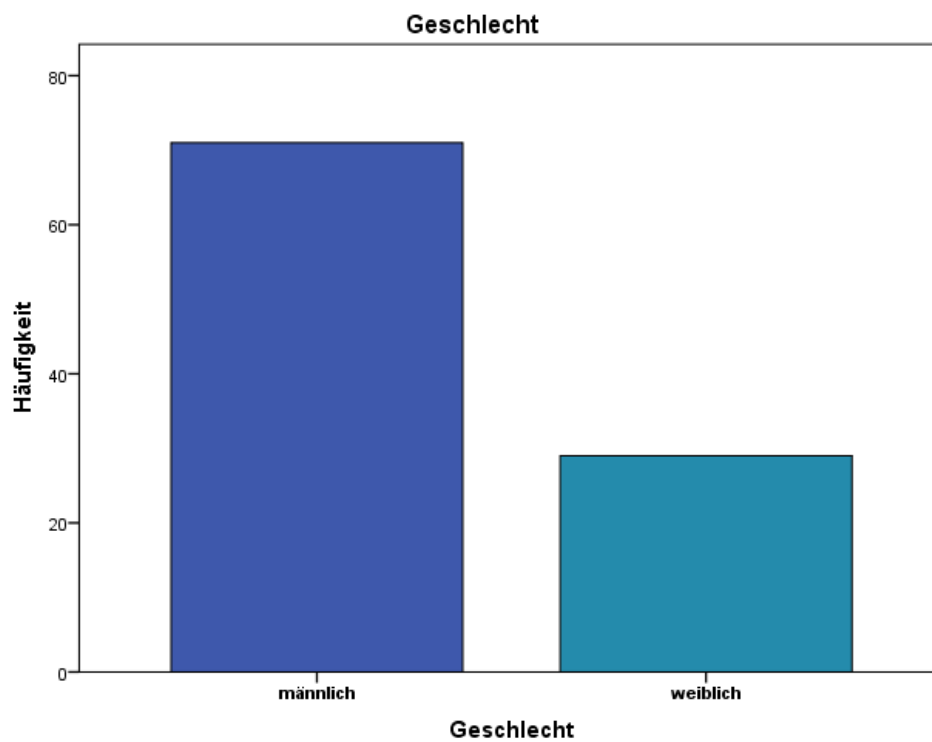


Abbildung 17: Verteilung der Geschlechter

8.5.2 Fragenauswertung/Ergebnisse

Frage 1: Wissen Sie, dass es Insulinpumpen für PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus gibt?

Von den 100 TeilnehmerInnen wusste eine knappe Mehrheit (55%), dass es Insulinpumpen für PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus gibt.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	55	55%
eher Ja	6	6%
eher Nein	6	6%
Nein	33	33%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 2: Haben Sie schon einmal eine Insulinpumpe gesehen?

62% der TeilnehmerInnen gaben an, noch nie eine Insulinpumpe gesehen zu haben.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	30	30%
eher Ja	4	4%
eher Nein	4	4%
Nein	62	62%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 3: Kennen Sie PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus unter Insulinpumpentherapie?

72% der Befragten geben an, keine PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus unter Insulinpumpentherapie zu kennen.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	15	15%
eher Ja	1	1%
eher Nein	12	12%
Nein	72	72%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 4: Angenommen Sie sind/wären insulinpflichtig, würden Sie eine Insulinpumpe als Therapieform in Betracht ziehen?

Für 58% stellt diese Therapieform eine attraktive Option dar.

Die Antwortmöglichkeiten Ja und eher Ja, sowie Nein und eher Nein wurden zusammen ausgewertet.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	28	28%
eher Ja	30	30%
eher Nein	24	24%
Nein	18	18%
Gesamtsumme	100	100%

Schlüsselt man dieses Ergebnis nach Geschlechtern auf, zeigen sich Unterschiede. 31% der Teilnehmerinnen sind dieser Therapieform abgeneigt, bei den Teilnehmern sind es jedoch nur 12,7%. Dieses Ergebnis ist hinsichtlich der inhomogenen Geschlechterverteilung nicht signifikant ($P=0,108$).

Das signifikante Ergebnis einer Kreuztabelle in Abhängigkeit der Therapieform zeigt, dass 70% der Befragten ohne Insulin und nur 46% der Befragten mit Insulin zu dieser Therapieform tendieren würden ($\chi^2=5,911$, $P=0,015$).

			eher Ja & Ja	eher Nein & Nein	Gesamtsumme
Therapie	ohne Insulin	Anzahl	35	15	50
		% in Therapie	70%	30%	100%
	mit Insulin	Anzahl	23	27	50
		% in Therapie	46%	54%	100%
Gesamt- summe		Anzahl	58	42	100
		% in Therapie	58%	42%	100%
		% des Gesamtergebnisses	58%	42%	100%

Frage 5: Glauben Sie, dass Sie in der Lage wären eine Insulinpumpe zu bedienen?

60% der TeilnehmerInnen sind fest davon überzeugt, in der Lage zu sein, eine Insulinpumpe bedienen zu können. Hier zeigte sich kein Unterschied in den Altersgruppen <63 und >63 ($P=0,386$).

	Häufigkeit	Prozent
Ja	60	60%
eher Ja	23	23%
eher Nein	9	9%
Nein	8	8%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 6: Hätten Sie Angst vor technischen Fehlern einer Pumpentherapie?

Fasst man die Antwortmöglichkeiten „eher Nein“ und „Nein“ zusammen, haben 77% der Befragten keine Angst vor technischen Fehlern einer Insulinpumpe.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	14	14%
eher Ja	9	9%
eher Nein	38	38%
Nein	39	39%
Gesamtsumme	100	100%

Hier zeigten sich weder signifikante Unterschiede in den Altersgruppen ($P=0,589$) noch zwischen den beiden Geschlechtern ($P=0,629$).

Frage 7: Glauben Sie, dass eine Pumpentherapie unkomplizierter ist als eine Therapie mit täglichen Spritzen?

67% der TeilnehmerInnen glauben, dass eine Therapie mit einer Insulinpumpe unkomplizierter ist als jene durch Insulininjektionen.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	35	35%
eher Ja	32	32%
eher Nein	15	15%
Nein	18	18%
Gesamtsumme	100	100%

Bei genauerer Betrachtung zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapiegruppen ($\chi^2=7,644$, $P=0,006$). So sind 80% der nicht insulinpflichtigen TeilnehmerInnen der Meinung, eine Insulinpumpe stellt eine unkompliziertere Therapiemethode dar. In der Gruppe der insulinpflichtigen TeilnehmerInnen sind jedoch nur 54% dieser Meinung.

			eher Ja & Ja	eher Nein & Nein	Gesamtsumme
Therapie	ohne Insulin	Anzahl	40	10	50
		% in Therapie	80%	20%	100%
	mit Insulin	Anzahl	27	23	50
		% in Therapie	54%	46%	100%
Gesamt- summe		Anzahl	67	33	100
		% in Therapie	67%	33%	100%
		% des Gesamtergebnisses	67%	33%	100%

Frage 8: Glauben Sie, dass Sie von einfachen Insulinpumpen in ihrer Diabetestherapie profitieren könnten?

Unter den Befragten geben 65% an, dass sie von einer Insulinpumpentherapie profitieren würden. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieformen ($P=0,651$) und den Altersgruppen ($P=0,874$).

	Häufigkeit	Prozent
Ja	33	33%
eher Ja	32	32%
eher Nein	27	27%
Nein	7	7%
keine Angabe	1	1%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 9: Glauben Sie, dass eine Therapie mit Insulinpumpe mehr Hypoglykämien (Unterzuckerungen) verursacht?

Mit 69% glaubt der Großteil des Kollektivs, unter dieser Therapieform nicht mehr Hypoglykämien zu entwickeln als sonst. Zwischen den beiden Therapiegruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede ($P=0,412$).

	Häufigkeit	Prozent
Ja	4	4%
eher Ja	26	26%
eher Nein	41	41%
Nein	28	28%
keine Angabe	1	1%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 10: Glauben Sie, dass Ihr Blutzucker unter Pumpentherapie verbessert werden könnte?

59% des Kollektivs sind davon überzeugt, dass sich der Blutzucker unter Pumpentherapie verbessern würde. Hier besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ($P=0,441$).

	Häufigkeit	Prozent
Ja	27	27%
eher Ja	32	32%
eher Nein	26	26%
Nein	15	15%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 11: Glauben Sie, dass eine Insulinpumpe die Blutzuckertherapie selbst übernimmt?

56% der TeilnehmerInnen ist bewusst, dass die Insulinpumpe selbst nicht die Blutzuckereinstellung übernimmt.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	17	17%
eher Ja	26	26%
eher Nein	32	32%
Nein	24	24%
keine Angabe	1	1%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 12: Glauben Sie, dass Sie unter Pumpentherapie weniger Insulin benötigen würden?

Die TeilnehmerInnen sind bei dieser Frage unentschieden, ob sich eine Insulineinsparung erzielen lassen würde. Zwischen den beiden Therapiegruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($P=0,506$).

	Häufigkeit	Prozent
Ja	17	17%
eher Ja	31	31%
eher Nein	36	36%
Nein	16	16%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 13: Glauben Sie, dass Sie unter Insulintherapie mit Pumpe weniger Insulingaben auslassen würden als unter Therapie mit Insulinspritzen (Pen)?

59% des Kollektivs sind der Meinung unter Pumpentherapie nicht weniger Insulinabgaben auszulassen. Hinsichtlich der Therapieform gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Antworten ($P=0,203$).

	Häufigkeit	Prozent
Ja	18	18%
eher Ja	22	22%
eher Nein	30	30%
Nein	29	29%
keine Angabe	1	1%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 14: Glauben Sie, dass eine Pumpentherapie teurer ist als eine Therapie mit Insulinpens?

57% sind der Meinung, dass eine Therapie durch eine Insulinpumpe teurer ist als jene mit Insulinpens.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	34	34%
eher Ja	23	23%
eher Nein	25	25%
Nein	18	18%
Gesamtsumme	100	100%

Der Unterschied der Antworten ist zwischen den beiden Therapiegruppen signifikant ($\chi^2=6,896$, $P=0,009$).

			eher Ja & Ja	eher Nein & Nein	Gesamtsumme
Therapie	ohne Insulin	Anzahl	22	28	50
		% in Therapie	44%	56%	100%
	mit Insulin	Anzahl	35	15	50
		% in Therapie	70%	30%	100%
Gesamt-Summe		Anzahl	57	43	100
		% in Therapie	57%	43%	100%
		% des Gesamtergebnisses	57%	43%	100%

Frage 15: Stört es Sie bzw. würde es Sie stören, wenn Sie Insulin nehmen würden, dass man stets Utensilien (Messgerät, Pens, Traubenzucker) mit sich führen muss?

Das Kollektiv tendiert eher dazu (53%) sich nicht durch das (eventuelle) Mitführen von Pens etc. gestört zu fühlen. Zwischen den Therapieformen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($P=0,128$).

	Häufigkeit	Prozent
Ja	22	22%
eher Ja	24	24%
eher Nein	17	17%
Nein	36	36%
keine Angabe	1	1%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 16: Glauben Sie, dass Insulin besser wirkt als Tabletten?

63% der TeilnehmerInnen sind davon überzeugt, dass Insulin besser antihyperglykämisch wirkt als Tabletten.

	Häufigkeit	Prozent
keine Angabe	1	1%
Ja	46	46%
eher Ja	17	17%
eher Nein	23	23%
Nein	13	13%
Gesamtsumme	100	100,0

Stellt man die zwei Therapiegruppen gegenüber zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied ($P < 0,01$).

			eher Ja & Ja	eher Nein & Nein	Gesamtsumme
Therapie	ohne Insulin	Anzahl	19	30	49
		% in Therapie	38,8%	61,2%	100%
	mit Insulin	Anzahl	44	6	50
		% in Therapie	88%	12%	100%
Gesamtsumme		Anzahl	63	36	99
		% in Therapie	63,6%	36,4%	100,0%
		% des Gesamtergebnisses	63,6%	36,4%	100,0%

Frage 17: Haben/Hätten Sie Angst vor den Schmerzen die bei einer Insulininjektion auftreten?

82% haben keine Angst vor den Schmerzen die bei einer Insulininjektion auftreten.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	11	11%
eher Ja	7	7%
eher Nein	20	20%
Nein	62	62%
Gesamtsumme	100	100,0

Stellt man die zwei Gruppen gegenüber, zeigt sich, dass 90% der insulinpflichtigen TeilnehmerInnen definitiv keine Angst vor Injektionsschmerzen haben. Bei der Gruppe ohne Insulin sind es hingegen 74%. Dieses Ergebnis ist signifikant ($\chi^2=4,336$, $P=0,037$).

			eher Ja & Ja	eher Nein & Nein	Gesamtsumme
Therapie	ohne Insulin	Anzahl	13	37	50
		% in Therapie	26%	74%	100%
	mit Insulin	Anzahl	5	45	50
		% in Therapie	10%	90%	100%
Gesamt-Summe		Anzahl	18	82	100
		% in Therapie	18%	82%	100%

Frage 18: Ist/wäre es Ihnen peinlich in der Öffentlichkeit Insulin zu spritzen?

73% der Befragten haben oder hätten keine Scheu in der Öffentlichkeit Insulininjektionen durchzuführen. Zwischen den beiden Therapiegruppen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($P=0,397$). Ebenso wenig gibt es einen geschlechterspezifischen Unterschied ($P=0,073$).

	Häufigkeit	Prozent
Ja	10	10%
eher Ja	16	16%
eher Nein	22	22%
Nein	51	51%
keine Angabe	1	1%
Gesamtsumme	100	100,0

Frage 19: Haben Sie klare Ziele für Ihre Diabetesbehandlung?

89% geben an, klare Ziele in ihrer Diabetesbehandlung zu verfolgen.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	68	68%
eher Ja	21	21%
eher Nein	6	6%
Nein	5	5%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 20: Beängstigt Sie der Gedanke an Diabetes mellitus zu leiden?

Eine knappe Mehrheit der Kollektivs 55% ist nicht verängstigt an Diabetes mellitus zu leiden.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	20	20%
eher Ja	24	24%
eher Nein	15	15%
Nein	40	40%
keine Angabe	1	1%
Gesamtsumme	100	100%

Frage 21: Lassen sich Spätschäden durch eine engmaschige Blutzuckerkontrolle vermeiden bzw. aufhalten?

85% sind fest davon überzeugt, dass eine engmaschige Blutzuckerkontrolle Spätschäden aufhalten oder sogar vermeiden kann.

	Häufigkeit	Prozent
Ja	49	49%
eher Ja	36	36%
eher Nein	11	11%
Nein	4	4%
Gesamtsumme	100	100%

8.6 Diskussion

Das Ziel dieser Fragebogenerhebung war es, das Vorwissen, die Meinung, das Interesse, die Erwartungen und die Vorurteile gegenüber der Therapieform mit Insulinpumpen zu erfassen und einschätzen zu können. Des Weiteren wurden die TeilnehmerInnen zu ihrer Therapiemotivation befragt.

Das Studiendesign wurde so gewählt, dass die Meinungen von 50 Personen unter bestehender Insulintherapie und 50 mit diätetischer oder medikamentöser antidiabetischer Therapie über Insulinpumpen, mittels Fragebogen erfasst, und anschließend gegenübergestellt werden können.

8.6.1 Vorwissen

Diese Fragebogenerhebung zeigte, dass der Hälfte der TeilnehmerInnen (55%) die Therapie durch eine Insulinpumpe bekannt ist. Jedoch ist zu beachten, dass die TeilnehmerInnen großteils (72%) keine PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus unter Insulinpumpentherapie kennen. Ein Grund dafür könnte sein, dass es sich hierbei um einen relativ neuen Therapieansatz bei Typ 2 Diabetes mellitus handelt. Obwohl dem Großteil des Kollektivs diese Therapieform ein Begriff ist, hat die Mehrheit (62%) noch nie eine Insulinpumpe gesehen. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass PatientInnen unter Insulinpumpentherapie, im Gegensatz zu PatientInnen, die Insulininjektionen mit Pens vornehmen, in der Öffentlichkeit weniger auffallen.

8.6.2 Erwartungen und Anforderungen

Eine Mehrheit der TeilnehmerInnen (58%) kann sich vorstellen, eine Insulinpumpentherapie für sich zu wählen. In der OAD-Gruppe tendieren 70% zu dieser Therapieform. In der Gruppe der insulinpflichtigen TeilnehmerInnen sind es hingegen nur 46%. Dieses Ergebnis ist signifikant ($P=0,015$).

60% sind davon überzeugt mit den technischen Anforderungen zurecht zu kommen. Diese Erkenntnis ist interessant, da das Durchschnittsalter mit 63 Jahren in dem Kollektiv relativ hoch war. Zwischen den beiden Altersgruppen <63 und >63 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Es wird vermutet, dass das Alter eine Barriere

der Insulinpumpentherapie darstellen könnte (106). In einer Studie in der 38% der getesteten Personen eine milde kognitive Einschränkung aufwiesen, konnte jedoch gezeigt werden, dass auch ältere PatientInnen problemlos mit den Anforderungen einer Insulinpumpe zurecht kamen (109).

Über 70% der TeilnehmerInnen haben keine Angst vor möglichen technischen Fehlern, die auftreten könnten und 69% glauben unter dieser Therapieform nicht häufiger Hypoglykämien zu entwickeln. Die momentane Datenlage über das Auftreten von Hypoglykämien unter Insulinpumpentherapie ist begrenzt. Jedoch konnten zwei Studien, die in einem Zeitraum von 6-12 Monaten Insulinpumpen mit multiplen täglichen Injektionen verglichen, keinen Unterschied zwischen den beiden Therapieformen retrospektiv zeigen (114).

Insgesamt sind 67% der TeilnehmerInnen davon überzeugt, dass eine Pumpentherapie nicht komplizierter ist als eine Therapie mit Pens. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass jene PatientInnen, die aktuell keine Insulintherapie haben signifikant häufiger der Meinung sind, dass eine Pumpentherapie unkomplizierter ist, als die mehrmals tägliche Verabreichung von Pens ($P=0,006$).

Die Mehrheit ist überzeugt davon in ihrer antidiabetischen Therapie von einer Insulinpumpe profitieren zu können. Gleichzeitig ist den Befragten bewusst, dass eine Insulinpumpe nicht gänzlich die Blutzuckerkontrolle übernimmt.

Ein signifikantes Ergebnis zeigte sich bei der Frage nach den Kosten einer Insulinpumpe ($P=0,009$). Die Befragten unter einer bestehenden Insulintherapie stufen diese Therapieform als kostenintensiver ein. Eine Break-even Analyse von rund 69.000 PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus (16% davon unter Pumpentherapie) zeigte jedoch, dass eine Insulinpumpentherapie zwar mit höheren Anschaffungskosten verbunden ist, aber sich dadurch mehr Insulin und orale Antidiabetika einsparen lassen verglichen mit PatientInnen unter multiplen täglichen Injektionen. Die anfänglichen Kosten wurden laut dieser Analyse nach 2 Jahren und 3 Monaten gedeckt (116).

8.6.3 Barrieren der Insulintherapie

Ein hochsignifikantes Ergebnis ($P<0,01$) zeigte sich bei der Frage ob Insulin besser blutzuckersenkend wirke als Tabletten. In der Gruppe der insulinpflichtigen

TeilnehmerInnen sind 88% dieser Meinung. Diese Erkenntnis resultiert möglicherweise aus der allgemein bekannten Tatsache, dass Insulin erst ab einem Zeitpunkt eingeleitet wird, an dem sämtliche andere Therapieoptionen ausgeschöpft wurden.

Ein signifikantes Ergebnis ($P=0,037$) zeigte sich auch bei der Frage nach Angst vor Schmerzen, die bei einer Insulininjektion auftreten können. Bei einem Chi²-Test konnte gezeigt werden, dass TeilnehmerInnen mit bestehender Insulintherapie weniger ängstlich sind als jene ohne Insulintherapie. Um diesen TeilnehmerInnen diese Angst zu nehmen, könnte die Option auf eine Insulinpumpe eine attraktive Möglichkeit darstellen.

Peyrot et. al. zeigten in einer Studie (83), dass der Großteil der PatientInnen mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ihre Insulininjektionen aus diversen Gründen (zum Beispiel Schamgefühl) auslassen würden.

Die Befragten in dieser Fragebogenerhebung gaben mit 73% an kein Schamgefühl beim Injizieren zu haben. Hier gibt es keinen signifikanten geschlechterspezifischen Unterschied. Des Weiteren tendieren die TeilnehmerInnen (59%) eher dazu unter einer potentiellen Insulinpumpentherapie gleich viele Insulininjektionen auszulassen, wie sonst. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die TeilnehmerInnen in dieser Stichprobe, nicht sehr von ihrer Insulintherapie eingeschränkt fühlen.

8.6.4 Therapiemotivation

89% der Befragten gaben an, klare Therapieziele in ihrer Diabetesbehandlung zu verfolgen. Es zeigte sich auch eine gute Krankheitsansicht der Befragten, da 85% angaben, durch engmaschige Blutzuckerkontrollen Langzeitschäden verhindern zu können und zu wollen.

8.7 Zusammenfassung der Fragebogenerhebung

Durch diese Fragebogenerhebung lassen sich die Erwartungen von PatientInnen mit Typ 2 Diabetes mellitus an eine Insulinpumpentherapie besser einschätzen. Folgende Ergebnisse lassen sich ableiten:

- Für die Mehrheit der Befragten ist eine Therapie mit einer Insulinpumpe eine interessante Therapieoption. Vor allem TeilnehmerInnen ohne bestehende Insulintherapie tendieren zu dieser Therapieform.
- Eine Insulinpumpe stellt für die Befragten eine unkompliziertere Therapieform, als jene durch multiple tägliche Injektionen, dar.
- Der Großteil hat keine Bedenken vor möglichen technischen Herausforderungen oder Fehlern einer Insulinpumpe. Dies ist unabhängig von Alter und Geschlecht.
- Die Mehrheit des Kollektivs ist der Meinung, von einer Insulinpumpe vorwiegend profitieren zu können.
- TeilnehmerInnen ohne Insulintherapie geben häufiger an, Angst vor möglichen Injektionsschmerzen zu haben.
- TeilnehmerInnen unter Insulintherapie schätzen Insulinpumpen im Vergleich zu Insulinpens kostenintensiver ein.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Insulinpumpentherapie eine attraktive Form der Behandlung für PatientInnen mit Diabetes mellitus darstellt. Besonders bei jenen TeilnehmerInnen, bei denen noch keine Insulintherapie etabliert wurde, kann das Interesse für diese Therapieform gewonnen werden. Vielleicht stellt eine direkte Umstellung von OADs zu einer Insulinpumpe eine mögliche Variante im Therapiealgorithmus dar.

Weitere Studien zur Überprüfung der Effizienz und Sicherheit dieser Therapieform sind sinnvoll und notwendig.

8.8 Persönliche Erfahrung und Einschätzung

Im Rahmen der Mitarbeit bei der PAQ[®]-Studie und beim Austeilen der Fragebögen, bot sich mir die Möglichkeit, PatientInnen kennen zu lernen, die das erste Mal mit dem Thema Insulinpumpe konfrontiert wurden.

Bei den Schulungen, in denen den PatientInnen der Umgang mit dem Insulinabgabegerät PAQ[®] näher gebracht wurde, fiel mir auf, wie wichtig es ist, den PatientInnen neue Therapieformen anzubieten und zu erklären. Dies erforderte sehr viel Zeit und Geduld aber auch Motivation und Mitarbeit der PatientInnen. Die Schulungen fanden meist mit drei PatientInnen gleichzeitig statt. Schon bald begriffen die PatientInnen die Materie und versuchten sich gegenseitig zu helfen und zu unterstützen. Das Einbinden der Patientin/des Patienten in die Therapie und die Option auf Selbstbestimmung, hat die PatientInnen, meiner Meinung nach, enorm motiviert.

Einerseits ist das Ergebnis, gemessen an der Güte der Blutzuckereinstellung, sicher ein Erfolg und somit ein weiterer Puzzlestein in der Erforschung dieser Therapieform bei Typ 2 Diabetes mellitus. Andererseits konnte gezeigt werden, dass sich subjektiv die Lebensqualität unter PAQ[®] verbesserte. Gerade bei chronischen Erkrankungen ist es wichtig die Gefahren einer Einschränkung der Lebensqualität zu minimieren. Vielleicht ist der Therapieerfolg ja gerade aufgrund einer Verbesserung Lebensqualität eingetroffen.

Natürlich wird in Studien immer das Ziel verfolgt, gute Ergebnisse präsentieren zu können. Deswegen werden oft fitte, verlässliche und motivierte PatientInnen eingeschlossen. Aufgrund dessen wird wahrscheinlich dieses Ergebnis nicht von jeder Patientin/jedem Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus erreicht werden können.

Dennoch hat die Studie gezeigt wie wichtig es ist, PatientInnen engmaschig zu kontrollieren, zu motivieren und ihnen Flexibilität in ihrer Therapie zu gewähren, was unter PAQ[®] sehr gut möglich war.

Am Ende der Studie händigten viele PatientInnen nur widerwillig ihre Testgeräte aus wurden mit ein wenig Wehmut auf ihr altes Therapieregime umgestellt.

Die Erfahrungen, die ich während der Fragebogenerhebung gemacht habe, waren ambivalent. Einerseits waren viele PatientInnen gewillt, mir beim Sammeln von

Daten für meine Diplomarbeit zu helfen, andererseits waren viele hinsichtlich des Themas und der Fragen skeptisch und teilweise überfordert. Dennoch zeigte das Ergebnis, dass viele PatientInnen an Insulinpumpen interessiert sind.

Es werden noch weitere Studien, in denen die Effizienz und Sicherheit von PAQ® erforscht wird, an der Diabetesambulanz der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie in Graz stattfinden. An Interessenten wird es auf jeden Fall nicht mangeln.

12. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diabetesprävalenz in Österreich.....	18
Abbildung 2: Physiologische und pathologische Insulinsekretion	21
Abbildung 3: Stufenschema der antidabetischen Therapie.....	34
Abbildung 4: kardiovaskulären Todesfälle/Hospitalisierungen unter Empagliflozin ..	38
Abbildung 5: Wirkung der Sulfonylharnstoffe	39
Abbildung 6: Arnold Kadish	50
Abbildung 7: Medtronic Minimed® Insulinpumpe	52
Abbildung 8: Schematische Darstellung eines <i>closed loop</i> Systems	55
Abbildung 9: Die Patchpumpe OmniPod® (92).....	56
Abbildung 10: Das Insulinreservoir	61
Abbildung 11: Die Meldeeinheit	62
Abbildung 12: Setzhilfe und zusammengesetzte PAQ®	63
Abbildung 13: Mögliche Statusmeldungen.....	64
Abbildung 14: Zusammengesetzte und einsatzbereite PAQ®	65
Abbildung 15: Studienzeitplan.	69
Abbildung 16: Blutzucker-Tagesprofil	77
Abbildung 17: Verteilung der Geschlechter	88

13. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Diabetes mellitus	14
Tabelle 2: Umrechnung des HbA1c in die neue Einheit mmol/mol und die Beziehung zur mittleren Plasmaglukose	25
Tabelle 3: Einteilung der Plasmaglukosewerte	27
Tabelle 4: Momentan erhältliche Insulinpumpen	51
Tabelle 5: Stichprobengröße	70
Tabelle 6: Demographische Daten und Baseline Charakteristika	72
Tabelle 7: Änderung des HbA1c-Wertes (%) über den Studienzeitraum	73
Tabelle 8: Änderung des HbA1c-Wertes (%) der evaluierbaren Population	74
Tabelle 9: Änderungen der Basalrate	75
Tabelle 10: Zusammenfassung der Nüchternblutzuckerwerte	76
Tabelle 11: Übersicht der Insulintagesdosen	78
Tabelle 12: Übersicht der Fehlfunktionen	81
Tabelle 13: Stichprobengröße	87
Tabelle 14: PatientInnencharakteristika	88

14. Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014 [Internet]. 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [cited: 22.04.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000213
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):81–90.
3. DeFronzo RA, Ferrannini E, Alberti KGMM, Zimmet P. *International textbook of diabetes mellitus*. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2015.
4. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2014 Jul 9];37(7):2034–54. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/37/7/2034>
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406–16.
6. Triplitt C, Solis-Herrera C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E. Classification of Diabetes Mellitus [Internet]. MDText.com, Inc.; 2015 [cited 2015 Apr 26]. Available from: <http://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/books/NBK279119/>
7. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516–26.
8. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* [Internet]. 1999 Dec [cited 2016 Jan 3];42(12):1395–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651256>
9. Griebler R, Geißler W, Winkler P. Zivilisationskrankheit Diabetes: Ausprägungen – Lösungsansätze – Herausforderungen. *Österreichischer Diabetesbericht 2013*. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2013.
10. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A. Therapie des Typ-1-Diabetes.S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0. 2011;14–6.
11. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 21];387(10035):2340–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616305074>
12. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou S a., Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36(4):908–13.
13. Yosten GLC, Maric-Bilkan C, Luppi P, Wahren J. Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2016 Mar 9];307(11):E955–68. Available from:

<http://ajpendo.physiology.org/content/307/11/E955>

14. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2001;44(8):929–45.
15. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(December 2001):782–7.
16. WHO. Diabetes Fact Sheet Nr.312 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>
17. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* [Internet]. 1998 Sep [cited 2015 Jun 2];21(9):1414–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727886>
18. Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and Type 2 Diabetes in Children: Epidemiology and Treatment. *Curr Diab Rep* [Internet]. NIH Public Access; 2014 Jun 12 [cited 2015 Oct 2];14(8):508. Available from: </pmc/articles/PMC4099943/?report=abstract>
19. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14–24.
20. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2015 Nov 23];90(5):3–10. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914902025535>
21. Felber JP, Golay A. Pathways from obesity to diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2002;26 Suppl 2:S39–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12174327
22. Beck-Nielsen H, Grop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1994 Nov 1 [cited 2016 Jan 8];94(5):1714–21. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/117518>
23. Steppel J. Current diabetes reports. 2004;4(3):169–75.
24. D'Alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2011 Oct 1 [cited 2016 Feb 6];13 Suppl 1(s1):126–32. Available from: <http://onlinelibrary-wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1463-1326.2011.01449.x/full>
25. Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano Ríos M. A New International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. Elsevier; 2005 Dec 1 [cited 2015 Jul 9];58(12):1371–5. Available from: <http://www.revespcardiol.org/en/a-new-international-diabetes-federation/articulo/13082910/>
26. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2. Auflage. 2009. Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>
27. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-

2010. *Diabetes Care*. 2010;33(SUPPL. 1).
28. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(6).
 29. Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ [Internet]*. 2000;321(7258):405–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10938048>
 30. NGSP. Factors that Interfere with HbA1c Test Results [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 10]. Available from: <http://www.ngsp.org/factors.asp>
 31. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: A 6-year progress report. *Clin Chem [Internet]*. American Association for Clinical Chemistry; 2008 Feb 1 [cited 2016 Jul 22];54(2):240–8. Available from: <http://www.clinchem.org/cgi/doi/10.1373/clinchem.2007.097402>
 32. NGSP. IFCC Standardization of HbA1c [Internet]. [cited 2016 Jul 22]. Available from: <http://www.ngsp.org/ifccngsp.asp>
 33. World Health Organisation (WHO), International Diabetes Federation (IDF). Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia [Internet]. Report of a WHO/IDF Consultation. 2006. Available from: [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition and diagnosis of diabetes_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition_and_diagnosis_of_diabetes_new.pdf)
 34. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(6):580–91.
 35. Selvin E. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med [Internet]*. American College of Physicians; 2004 Sep 21 [cited 2016 Mar 10];141(6):421. Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=717820>
 36. Turner R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-Year Update of a Randomized, Controlled Trial on the Effect of Improved Metabolic Control on Complications in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med [Internet]*. American College of Physicians; 1996 Jan 1 [cited 2016 Mar 10];124(1_Part_2):136. Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=709358>
 37. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ [Internet]*. 1998 Mar 14 [cited 2016 Jan 3];316(7134):823–8. Available from: <http://www.bmj.com/content/316/7134/823.full.pdf+html>
 38. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. 1999 Nov [cited 2015 Mar 24];48(5):643–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2014359&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

39. ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Out- comes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;358(24):2560–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0802987>
40. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;2008(358:2545-59):1757–65.
41. Laffin LJ, Bakris GL. Update on Blood Pressure Goals in Diabetes Mellitus [Internet]. *Current Cardiology Reports*. Springer US; 2015 [cited 2016 Jul 22]. p. 37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-015-0591-y>
42. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter- Kurzfassung, 1.Auflage. Version 5. 2010, zuletzt verändert: Mai 2013 [Internet]. Available from: <http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/>; [cited: 25.08.2015];10.6101/AZQ/000127
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Incidence of End-Stage Renal Disease Attributed to Diabetes Among Persons With Diagnosed Diabetes --- United States and Puerto Rico, 1996--2007. 2010 [cited 2016 Mar 10];59(42):1361–6. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5942a2.htm>
44. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie, Typ 2 Diabetes, Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen- Langfassung, 2. Auflage, 01. Juli 2015. Available from: www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de; [cited: 26.08.2015]
45. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2008 Oct [cited 2016 Mar 8];120(1):1–34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725808001022>
46. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 2. 2012, zuletzt verändert: Januar 2015. [Internet]. Available from: <http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes/neuropathie>;[cited: 25.08.2015];DOI: 10.6101/AZQ/000224
47. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Diabetic foot problems: prevention and management [Internet]. 2015. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng19>
48. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2005 Jan 12 [cited 2015 Nov 19];293(2):217–28. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=200119>
49. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy

- in diabetes mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 2002 Aug [cited 2016 Jan 18];45(8):1085–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12189438>
50. Landgraf R et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM Aktualisierte Version 2014 Therapie des Typ-2-Diabetes. 2014;S138–48.
 51. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2014 Dec 23];38(1):140–9. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/38/1/140.long>
 52. Khazrai YM, Defeudis G, Pozzilli P. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2016 Mar 17];30 Suppl 1(S1):24–33. Available from: <http://onlinelibrary-wiley-com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1002/dmrr.2515/full>
 53. Bantle J, Wylie-Rosett J, Albright A. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31(SUPPL. 1):61–78.
 54. Haak T, Palitzsch K-D. *Diabetologie für die Praxis*. 1st ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 2012. 333-343 p.
 55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* [Internet]. Elsevier; 1998 Sep 12 [cited 2015 Jan 23];352(9131):854–65. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673698070378/fulltext>
 56. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Park J, Lertdumrongluk P, Molnar M, Kovesdy C, et al. Should Restrictions Be Relaxed for Metformin Use in Chronic Kidney Disease? No, We Should Never Again Compromise Safety! *Diabetes Care* [Internet]. American Diabetes Association; 2016 Jul [cited 2016 Jul 18];39(7):1281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27330129>
 57. Mertes G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of Type 2 diabetes: Data from a 5-year surveillance study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;52(3):193–204.
 58. Meneilly GS, Ryan E a, Radziuk J, Lau DC, Yale JF, Morais J, et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2000;23(8):1162–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10937515>
 59. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of Metformin and Rosiglitazone Combination Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* [Internet]. American Medical Association; 2000 Apr 5 [cited 2016 Jan 6];283(13):1695. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=192553>
 60. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet*

- (London, England) [Internet]. Elsevier; 2006 Sep 23 [cited 2016 Jan 6];368(9541):1096–105. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673606694208/fulltext>
61. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive). *Diabetes Care* [Internet]. American Diabetes Association; 2004 Jul [cited 2016 Jul 21];27(7):1647–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220241>
 62. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Forxiga® (Dapagliflozin). *Neue Arzneimittel. Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)*. 2013; Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201302-Forxiga.pdf>
 63. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Sep 17 [cited 2015 Sep 19];150917085022006. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>
 64. Deutsches Zentrum für Diabetesforschung. Sulfonylharnstoffe und Glinide [Internet]. [cited 2016 Jul 13]. Available from: <https://www.dzd-ev.de/?id=14749>
 65. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* [Internet]. 1998 Sep [cited 2014 Dec 8];352(9131):837–53. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673698070196>
 66. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2015 [cited 2016 Jul 21];373(3):150608133014007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984>
 67. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2012;344(January):d7771. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256253/pdf/bmj.d7771.pdf>
 68. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
 69. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2011 Aug [cited 2015 Nov 9];13(8):677–84. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3380549&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 70. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2009 Jan 1 [cited 2015 Nov 9];11(1):5–19. Available from: <http://onlinelibrary-wiley-com->

- 1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1463-1326.2008.01015.x/full
71. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-Year, Randomized, Controlled Trial Comparing Sulfonylurea, Insulin, and Metformin Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes That Could Not Be Controlled with Diet Therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. American College of Physicians; 1998 Feb 1 [cited 2015 Sep 24];128(3):165. Available from: <http://annals.org/article.aspx?articleid=711134>
 72. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus [Internet]. *The Cochrane database of systematic reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2015 Oct 8]. CD003418 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495054>
 73. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007 [cited 2016 Aug 15]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005613.pub3>
 74. Giugliano D, Esposito K. Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension as basal supplementation in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Oct 9];3(3):99–108. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3474656&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 75. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 Aug 15];30(2):104–19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.2469>
 76. Garber AJ, Ligthelm R, Christiansen JS, Liebl A. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: analogue or human? *Diabetes Obes Metab* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Sep 1 [cited 2015 Nov 10];9(5):630–9. Available from: <http://onlinelibrary-wiley-com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1463-1326.2006.00654.x/full>
 77. Schernthaner G, Kopp HP, Ristic S, Muzyka B, Peter L, Mitteregger C. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using humalog® mix50™ injected three times daily: Crossover comparison with human insulin 30/70. *Horm Metab Res* [Internet]. © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York; 2004 Mar [cited 2016 Aug 28];36(3):188–93. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-814345>
 78. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* [Internet]. 2009 Jul 31 [cited 2015 Jun 28];52(10):1990–2000. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644668>
 79. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Oct 24 [cited 2015 Oct 8];26(11):3080–6. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/11/3080.abstract>

80. Heinemann L. Insulin pens and new ways of insulin delivery. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2013;15(Cv):S48–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23441708>
81. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* [Internet]. 2013 May [cited 2016 Aug 15];30(5):512–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dme.12128>
82. Cramer J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. American Diabetes Association; 2004 May [cited 2016 Aug 15];27(August 2003):1218–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111553>
83. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010;33(2):240–5.
84. Alsaleh FM, Smith FJ, Keady S, Taylor KMG. Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2010 Apr [cited 2015 Nov 11];35(2):127–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456732>
85. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *BMJ* [Internet]. 1978 Jan 28 [cited 2015 Nov 11];1(6107):204–7. Available from: http://www.researchgate.net/publication/22798771_Continuous_Subcutaneous_Insulin_Infusion_An_Approach_to_Achieving_Normoglycemia
86. Freckmann G. Neue Technologien in der Diabetologie. *Internist (Berl)* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2015 May 15 [cited 2016 Aug 16];56(5):484–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00108-014-3627-2>
87. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2016 Sep 30 [cited 2016 Aug 15];59(9):1795–805. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-016-4022-4>
88. Patel PJ, Benasi K, Ferrari G, Evans MG, Shanmugham S, Wilson DM, et al. Randomized trial of infusion set function: steel versus teflon. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. Mary Ann Liebert, Inc.; 2014 Jan [cited 2016 Aug 24];16(1):15–9. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2013.0119>
89. Forst T, Pfützner A, Ph D. Pilot Study for Assessment of Optimal Frequency for Changing Catheters in Insulin Pump Therapy—Trouble Starts on Day 3. 2010;4(4):976–82.
90. Walsh J, Roberts R, Weber D, Faber-Heinemann G, Heinemann L. Insulin Pump and CGM Usage in the United States and Germany: Results of a Real-World Survey With 985 Subjects. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. Diabetes Technology Society; 2015 Sep 1 [cited 2016 Aug 24];9(5):1103–10. Available from: <http://dst.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1932296815588945>
91. McAdams B, Rizvi A. An Overview of Insulin Pumps and Glucose Sensors for the Generalist. *J Clin Med* [Internet]. Multidisciplinary Digital Publishing

- Institute; 2016 Jan 4 [cited 2016 Aug 15];5(1):5. Available from: <http://www.mdpi.com/2077-0383/5/1/5>
92. Skyler JS, Ponder S, Kruger DF, Matheson D, Parkin CG. Is There a Place for Insulin Pump Therapy in Your Practice? *Clin Diabetes* [Internet]. 2007 Apr 1 [cited 2015 Nov 11];25(2):50–6. Available from: <http://clinical.diabetesjournals.org/content/25/2/50.full>
 93. Stadler M, Zlamal-Fortunat S, Schütz-Fuhrmann I, Rami-Merhar B, Fröhlich-Reiterer E, Hofer S, et al. Insulinpumpentherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. Springer Vienna; 2016 Apr 6 [cited 2016 Aug 16];128(S2):188–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-016-0966-0>
 94. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care* [Internet]. American Diabetes Association; 2005 Mar [cited 2016 Aug 16];28(3):533–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735183>
 95. Chow N, Shearer D, Tildesley HG, Aydin Plaa J, Pottinger B, Pawlowska M, et al. Determining starting basal rates of insulin infusion for insulin pump users: a comparison between methods. *BMJ open diabetes Res care* [Internet]. American Diabetes Association; 2016 Mar 1 [cited 2016 Aug 24];4(1):e000145. Available from: <http://drc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjdr-2015-000145>
 96. Roche Diagnostics Deutschland GmbH. *Accu-Chek Combo Schulungshandbuch* [Internet]. 2013. Available from: <http://www.accu-chek.de/download/info/downloadcenter/Accu-Chek-Combo-Schulungshandbuch.pdf>
 97. Heinemann L. Insulin pump therapy: what is the evidence for using different types of boluses for coverage of prandial insulin requirements? *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. Diabetes Technology Society; 2009 Nov [cited 2016 Aug 25];3(6):1490–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20144405>
 98. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin Pump Risks and Benefits: A Clinical Appraisal of Pump Safety Standards, Adverse Event Reporting, and Research Needs. *Diabetes Care* [Internet]. 2015;dc150168. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc15-0168>
 99. Bergenstal RM, Tamborlane W V., Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2010 Jul 22 [cited 2016 Aug 16];363(4):311–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1002853>
 100. Thabit H, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes [Internet]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. NIH Public Access; 2012 [cited 2016 Aug 16]. p. 105–17. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852911001186>
 101. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1

- diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2008 Jul 1 [cited 2015 Nov 12];25(7):765–74. Available from: <http://onlinelibrary-wiley-com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x/full>
102. Pickup JC, Mattock MB, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2002 Mar 23 [cited 2015 Nov 12];324(7339):705–705. Available from: <http://www.bmj.com/content/324/7339/705.long>
 103. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump Therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2015 Nov 12];26(4):1079–87. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/4/1079.long>
 104. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Injections: The impact of baseline A1c. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Oct 25 [cited 2015 Nov 12];27(11):2590–6. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/27/11/2590.abstract?ijkey=7c68ff99d8d8d2cba8d99e7f8eb95f2a3a961e7f&keytype=tf_ipsecsha
 105. Foster NC, Miller KM, Tamborlane W V., Bergenstal RM, Beck RW. Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. *Diabetes Care* [Internet]. American Diabetes Association; 2016 Jun [cited 2016 Aug 16];39(June):e81–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27208319>
 106. Pickup JC. Diabetes: Insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014 Nov [cited 2014 Dec 24];10(11):647–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112234>
 107. Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection Therapy Are Equally Effective in Type 2 Diabetes: A randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care* [Internet]. 2003 Aug 22 [cited 2015 Nov 17];26(9):2598–603. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/9/2598.long>
 108. Berthe E, Lireux B, Coffin C, Goulet-Salmon B, Houlbert D, Boutreux S, et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res* [Internet]. © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York; 2007 Mar [cited 2015 Oct 31];39(3):224–9. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2007-970423>
 109. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2014 Oct [cited 2015 Oct 12];384(9950):1265–72. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614610370>

110. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* [Internet]. Springer-Verlag; 2008 Jun [cited 2015 Nov 12];51(6):941–51. Available from: <http://link-1springer-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/article/10.1007/s00125-008-0974-3/fulltext.html>
111. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* [Internet]. 2002 Sep [cited 2015 Nov 13];19(9):746–51. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1464-5491.2002.00713.x>
112. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A Randomized Trial of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Intensive Injection Therapy in Type 1 Diabetes for Patients With Long-Standing Poor Glycemic Control. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2015 Nov 16];25(11):2074–80. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/25/11/2074.long>
113. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Jun 1 [cited 2015 Nov 13];24(6):607–17. Available from: <http://onlinelibrary-1wiley-1com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/j.1464-5491.2007.02120.x/full>
114. Reznik Y, Cohen O. Insulin pump for type 2 diabetes: Use and misuse of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(SUPPL.2).
115. Pickup JC. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Jul [cited 2015 Jan 3];8(7):425–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371161>
116. David G, Shafiroff J, Saulnier A, Gunnarsson C. Multiple Daily Injection (MDI) Therapy versus Durable Insulin Pump Therapy in Type II Diabetics : A Break-even Analysis. *ISPOR 17th Annu Int Meet* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Jul 22];15:3–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S109830151200424X>
117. MedTech Blog. First Insulin Pump [Internet]. [cited 2016 Jul 23]. Available from: https://medtechblog.files.wordpress.com/2013/07/first-insulin_pump.jpg

15. Appendix

Insulinpumpentherapie bei Typ 2 Diabetes – eine ambulante Fragebogenerhebung

Einverständniserklärung unterschrieben am __/__/____

Demographische Daten (durch Arzt auszufüllen):

Geschlecht: O männlich O weiblich

Ethnizität: O Kaukasisch O Afrikanisch O Latino O Asiatisch

Höchste abgeschlossene Ausbildung: O Hauptschule O Lehre O Matura
O Fachhochschule O Universität

Diabetes seit: ____ Jahren

Letztes HbA1c: _____%

Derzeitige Diabetestherapie: O Diätetisch O Tabletten O Insulin (+ OADs)

Erhebender Arzt: _____

		JA	Eher JA	Eher NEIN	NEIN
1	Wussten Sie dass es auch Insulinpumpen für Typ 2 Diabetiker gibt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Habe Sie schon einmal eine Insulinpumpe gesehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Kennen Sie Typ 2 Diabetiker mit Insulinpumpentherapie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Angenommen Sie sind/wären insulinpflichtig, würden Sie eine Insulinpumpe als Therapieform in Betracht ziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Glauben Sie dass Sie in der Lage wären eine Insulinpumpe zu bedienen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Hätten Sie Angst vor technischen Fehlern einer Pumpentherapie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Glauben Sie dass für die Behandlung des Typ 2 Diabetes simplere, einfacher zu bedienende Insulinpumpen vorteilhaft wären?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Glauben Sie dass eine Pumpentherapie unkomplizierter ist als eine Therapie mit täglichen Spritzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Glauben Sie dass eine Insulinpumpe die Blutzuckertherapie selbst übernimmt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		JA	Eher JA	Eher NEIN	NEIN
10	Glauben Sie dass Sie von einfachen Insulinpumpen in ihrer Diabetestherapie profitieren könnten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Glauben Sie dass Ihr Blutzucker unter Pumpentherapie verbessert werden könnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Glauben Sie dass Sie unter Pumpentherapie weniger Insulin benötigen würden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Glauben Sie dass eine Therapie mit Insulinpumpe mehr Hypoglykämien (Unterzuckerungen) verursacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Glauben Sie dass eine Pumpentherapie teurer ist als eine Therapie mit Insulinpens?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Stört es Sie bzw. würde es Sie stören wenn Sie Insulin nehmen würden dass man stets Utensilien (Messgerät, Pens, Traubenzucker) mit sich führen muss?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Haben Sie klare Ziele für Ihre Diabetesbehandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Beängstigt Sie der Gedanke an Diabetes zu leiden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Glauben Sie dass Insulin besser wirkt als Tabletten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Haben/Hätten Sie Angst vor den Schmerzen die bei einer Insulininjektion auftreten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Ist oder wäre es Ihnen peinlich in der Öffentlichkeit Insulin zu spritzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Glauben Sie dass Sie unter Insulintherapie mit Pumpe weniger Insulingaben auslassen würden als unter Therapie mit Insulinspritzen (Pen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Lassen sich Spätschäden durch eine engmaschige Blutzuckerkontrolle vermeiden bzw. aufhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Patienteninformation und Einwilligungserklärung
zur Teilnahme an einer Befragung:**

**Einstellung von Typ 2 Diabetikern gegenüber Insulinpumpentherapie – eine ambulante
Fragebogenerhebung**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir laden Sie ein an der oben genannten Fragebogenerhebung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die Teilnahme an einer dieser Erhebung ist freiwillig. Wenn Sie den Fragebogen nicht ausfüllen wollen, kann ohne Angabe von Gründen eine Ablehnung erfolgen, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile entstehen.

Diese Fragebogenerhebung wird im Rahmen einer Diplomarbeit eines Studenten der Humanmedizin der Medizinischen Universität Graz durchgeführt mit dem Ziel, Meinungen über eine Insulinpumpentherapie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes zusammenfassen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung dieser Fragebogenerhebung ist, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

1. Was ist der Zweck der klinischen Prüfung?

Die Mehrzahl der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus erreicht die empfohlenen Blutzuckerziele langfristig nicht. Auf der einen Seite wird aufgrund der Komplexität der Erkrankung und des jahrelangen „schmerzlosen“ Verlaufs in vielen Fällen der Diabetes als chronische Krankheit nicht ausreichend ernst genommen und die Patienten sind entweder nicht adäquat über die möglichen Spätkomplikationen aufgeklärt oder unterschätzen diese. Gerade bei chronischen Erkrankungen ist es äußerst wichtig, den Patienten seine Erkrankung näher zu bringen und sie in der Verbesserung der Blutzuckertherapie zu unterstützen und zu motivieren, Hilfsmittel dazu sind limitiert und begrenzt verfügbar.

In vielen Ländern wird die Therapie des Typ 2 Diabetes durch Insulinpumpen aufgrund mangelnder Erfahrung nicht empfohlen. Viele Studien haben in den letzten Jahren jedoch gezeigt, dass Patienten die ihren HbA1c-Zielwert nicht erreichen von einer Pumpentherapie profitieren können.

2. Wie läuft diese Fragebogenerhebung ab?

Diese klinische Prüfung wird an der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechsel durchgeführt. Es werden insgesamt 100 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 daran teilnehmen. Das Kollektiv umfasst 50 Patienten mit bestehender Insulintherapie und 50 Patienten die mit oralen Antidiabetika (Tabletten) und/oder durch diätische Maßnahmen behandelt werden. Unter Angabe von Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildungsstand, Diabetesdauer und letztem HbA1c-Wert werden die Patienten gebeten einen Fragebogen zum Thema Insulinpumpentherapie bei Typ 2 Diabetes auszufüllen um das Vorwissen und die Grundeinstellung gegenüber dieser Therapieform zu erfassen.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Der Nutzen der Fragebogenerhebung liegt darin einen Überblick über das Vorwissen, die Meinungen, das Interesse und die Vorurteile gegenüber einer Insulinpumpentherapie bei Typ 2 Diabetes zu bekommen. So lässt sich feststellen ob sich klinische Studien, die sich mit dieser Therapieform befassen, in Zukunft lohnen. In weiterer Folge können anhand des Ergebnisses klinische Prüfungen, Aufklärungen und Schulungen patientengerechter gestaltet werden.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Bei dieser Fragebogenerhebung sind mit keinerlei Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen zu rechnen, das es sich lediglich um eine schriftliche Teilnahme handelt.

5. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Während der Studie werden Daten zu Ihrer Krankheit und Daten aus den Untersuchungen in Ihre Krankenakte und zusätzlich in spezielle Dokumentationsbögen eingetragen. Diese erhobenen Daten werden streng vertraulich und unter voller Wahrung Ihrer Anonymität (ohne Angabe Ihres Namens) behandelt. Die Dokumentationsbögen enthalten lediglich eine Patientennummer aber keine personenbezogenen Daten, die die Identifikation Ihrer Person ermöglichen würden (z. B. Name oder Adresse). Die Zuordnung der Patientennummer zu Ihrer Person ist nur Ihrem Studienarzt und seinem Personal möglich. Während dieser klinischen Studie können die verantwortlichen nationalen und internationalen Überwachungsbehörden auch Einblick in die bei Ihnen erhobenen Daten nehmen. Diese Personen sind allerdings zur absoluten Verschwiegenheit verpflichtet.

Die Daten werden in anonymisierter Form an die Projektpartner übermittelt. Der Transfer der studienbezogenen Daten innerhalb und außerhalb Österreichs wird nur für statistische Zwecke durchgeführt. Sinn dieser Einsichtnahme in die Daten ist die sogenannte Qualitätssicherung, die die Echtheit und Richtigkeit der weitergeleiteten Daten garantieren soll.

11. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Fragebogenerhebung Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

12. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet. Für die Dauer der Studie steht Ihnen eine 24-Stunden-Hotline zur Verfügung, die Sie bei etwaigen Fragen bzw. mit dem System auftretenden Problemen kontaktieren können. Die Nummer der Hotline lautet: **0681/10530648**.

Name der Kontaktperson:

Ass. Dr. Felix Aberer, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich.
Erreichbar unter: Tel: 0316-385-13270 oder 12383

Ass. Prof. Dr. Julia Mader, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich.
Erreichbar unter: Tel: 0316-385-13270 oder 12383

13. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb. Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der Fragebogenerhebung ...zum Thema: „**Einstellung von Typ 2 Diabetikern gegenüber Insulinpumpentherapie – eine ambulante Fragebogenerhebung**“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau (*Dr.med.*) ausführlich und verständlich über mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 7 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte des Auftraggebers und der zuständigen Behörden beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)